

Aus der veterinär-chirurgischen Klinik der Universität Zürich
(Prof. Dr. K. Ammann)

**Beitrag zur
experimentellen anaphylaktischen
Augenentzündung beim Kaninchen
und deren Beeinflussung
durch Antistin-Ciba**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der veterinär-medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
PAUL JAKOB JOST
von Davos-Platz (Graubünden)

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. K. Ammann

Zürich 1950

Buchdruckerei Dr. J. Weiß, Affoltern a. A.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der veterinär-chirurgischen Klinik der Universität Zürich
(Prof. Dr. K. Ammann)

**Beitrag zur
experimentellen anaphylaktischen
Augenentzündung beim Kaninchen
und deren Beeinflussung
durch Antistin-Ciba**

In a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde
der veterinär-medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
PAUL JAKOB JOST
von Davos-Platz (Graubünden)

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. K. Ammann

Zürich 1950

Buchdruckerei Dr. J. Weiß, Affoltern a. A.

*In Dankbarkeit
meiner lieben Mutter
und dem Andenken meines
verehrten Vaters
gewidmet*

Inhalt

A. Einleitung	7
B. Geschichte der Allergie	9
C. Das Wesen der Allergie	13
I. Die Antigene	16
II. Die Antikörper	21
III. Die Allergisation	26
IV. Ort und Wesen der Antigen-Antikörperreaktion	29
D. Die Desensibilisation und Desallergisation	36
E. Allergie und Entzündung	38
Die allergischen Entzündungsformen	41
F. Die infektiöse Allergie	45
G. Eigene Untersuchungen	48
Versuchsmaterial und Versuchstechnik	50
H. Besprechung der Versuche	55
I. Die Vorversuche	55
II. Die Hauptversuche	63
J. Zusammenfassung der Versuchsergebnisse	82
K. Schlußfolgerungen	86
L. Literaturverzeichnis	93

A. Einleitung

In den letzten Jahren schenkte die Humanmedizin den allergischen Affektionen vermehrte Aufmerksamkeit. So geht aus der zahlreichen Literatur hervor, daß sie heute eine ganze Reihe von allergischen Krankheiten kennt, wie auch Krankheitsprozesse, in deren Verlauf allergische Komponenten das Krankheitsgeschehen entscheidend beeinflussen.

Die Veterinärmedizin hat sich diesen Erkenntnissen nicht entzogen, viele Affektionen ebenfalls von diesem Gesichtspunkt aus betrachtet und bei verschiedenen Krankheiten aus der Komplexität der klinischen Symptome das allergische Geschehen herausgelesen und abstrahiert. Daneben sind auch allergische Krankheiten bei Tieren bekannt, bei denen die allergischen Reaktionen selbst das Krankheitsgeschehen ausmachen.

Ueber das Wesen der Allergie und ihre feineren biologischen Mechanismen sind zahlreiche Theorien entstanden. Keine jedoch vermag das allergische Geschehen in befriedigender Weise aufzudecken.

Neuere Arbeiten (Dale und Laidlaw, Lewis, Code, Rocha e Silva, Dragstedt u. a. zit. nach Urbach und Gottlieb 95) haben die Bedeutung des Histamins und ähnlicher Substanzen, sowie des Acetylcholins (Went, Code, zit. nach Urbach und Gottlieb 95, Campbell und Nicolle, zit. nach Dainow 20, Kellaway, zit. nach Beck 11 u. a.) bei der Entstehung allergischer Erscheinungen hervorgehoben und die Allergieforschung in neue Bahnen gelenkt. Obschon diese Theorie den der Allergie zugrunde liegenden Mechanismus noch am

besten zu erklären vermag, steht sie mit dem klinischen Bild nicht immer ganz in Einklang.

In der neuesten Zeit eröffnete die Einführung der Antihistaminika in die Therapie der allergischen Erkrankungen neue Wege. Durch die Annahme der Spezifität dieser Stoffe ergibt sich auch die Möglichkeit, die der Allergie zugrunde gelegte Histamintheorie näher zu überprüfen. So stellt die vorliegende Arbeit in dieser Richtung einen Versuch dar. Es soll untersucht werden, ob eine durch Pferdeserum hervorgerufene allergische Entzündung des Kaninchenauges durch das Antihistaminikum „Antistin“ günstig beeinflußt werden kann. Zugleich dürfte sich unter den oben genannten Voraussetzungen die Möglichkeit ergeben, gewisse Rückschlüsse über die Bedeutung des Histamins oder histaminähnlicher Substanzen für die allergische Entzündung zu ziehen. Bei der Komplexität des allergischen Geschehens, sowie der Entzündung wird es unumgänglich sein, die Befunde äußerst vorsichtig zu beurteilen, um nicht durch Fehlschlüsse die sehr eng miteinander verknüpften Zusammenhänge unrichtig zu bewerten.

B. Geschichte der Allergie

Die Lehre der Allergie und der allergischen Krankheiten ist in den letzten 50 Jahren durch die Synthese einer ganzen Reihe experimentell gewonnener Resultate und Krankheitsbeobachtungen entstanden. Es würde weit über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen, Schritt für Schritt die gesamte Entwicklung dieser Lehre wiederzugeben. Es sollen vielmehr nur die wichtigsten Daten und grundlegenden Tatsachen angeführt werden.

Anscheinend hat Benjamin Travers als erster im Jahre 1826 das Wort „Schock“ gebraucht. Er bezeichnete damit alle niederdrückenden Zustände, deren Aetiologie ihm unklar waren. Wir finden diesen Ausdruck im Jahre 1870 wieder bei Hunter für posttraumatische Erscheinungen und Fischer verwendet ihn im gleichen Jahre für gewisse Operationszwischenfälle. Schmidt Mühlheim scheint als erster im Jahre 1880 experimentell einen Peptonschock erzeugt zu haben und kurz darauf erhielten Heidenhain, Delezenne und Roger ähnliche Schockerscheinungen durch Injektionen von Gewebsextrakten. Wenn auch dem französischen Physiologen Richet im letzten Dezennium des 19. Jahrhunderts das Verdienst zukommt, die Erscheinungen der Anaphylaxie gekennzeichnet, ihre Gesetzmäßigkeiten genau bestimmt und daraus die Schlußfolgerungen gezogen zu haben, ist es doch Magendie, der bereits im Jahre 1839 nach wiederholten Eiweißinjektionen die bei Kaninchen gemachten Beobachtungen beschrieben hat. Diese Feststellungen, wie übrigens ähnliche von Flexner aus dem Jahre 1894, vermochten nicht, die Aufmerksamkeit auf

sich zu lenken (alle zit. nach Lombard 65). Bei Versuchen, Hunde gegen verschiedene Toxine zu immunisieren, stellte Richet (zit. nach Beck 11) wider Erwarten fest, daß bei Tieren, die eine erste Injektion überstanden hatten nach Reinjektion und Ablauf einer bestimmten Zeit nicht nur keine antitoxische Immunität, sondern vielmehr eine verstärkte „Giftwirkung“ in Erscheinung trat. Außerordentlich kleine, für unvorbehandelte Hunde atoxische Dosen, führten bei den vorbehandelten Tieren unter eigentlichen, von dem Vergiftungsbild des betreffenden Toxins abweichenden Symptomen, zum Tode. Richtig und wegleitend waren folgende Feststellungen.

1. Zwischen der ersten und zweiten Injektion muß ein bestimmter Zeitintervall liegen.
2. Nur der zur Vorbehandlung benützte Stoff löst die typischen Symptome aus.
3. Die Symptome sind bei der Reinjektion, unabhängig vom applizierten Stoff und dessen charakteristischen Giftwirkungen, immer dieselben.

Dem Zustand der „Giftüberempfindlichkeit“ hat er den Namen Anaphylaxis gegeben.

Im Jahre 1903 teilte Arthus (zit. nach Beck 11) mit, es sei ihm gelungen, die von Richet beschriebenen Erscheinungen auch bei Kaninchen, und zwar nicht nur durch Toxine, sondern auch durch die Vorbehandlung mit Eiweißkörpern ohne jede primäre Giftwirkung, zu erzeugen. Zugleich beobachtete er zwei Erscheinungsformen der Anaphylaxie:

1. Eine lokale Anaphylaxie (Entzündung) bei subcutanem Applikationsmodus.
2. Eine allgemeine Anaphylaxie bei der Injektion desselben Stoffes in die Blutbahn.

Beide Formen der Anaphylaxie waren in ihrer Auslösbarkeit streng spezifisch, deren Symptomenbild aber uniform und unabhängig von dem zur Vorbehandlung benützten Antigen.

Etwas später entdeckte Otto (zit. nach Kallos 50) auf Anregung von P. Ehrlich in dessen Institut die Meerschweinchen-anaphylaxie.

Besonders durch die Erforschung der antitoxischen Diphtherietherapie durch v. Behring 1894 war es bereits vor der Ent-

deckung der Anaphylaxie bekannt, daß die Prophylaxe und die antitoxische Heilimpfung auf im Blutserum der immunisierten Tiere vorhandenen, spezifischen Schutzstoffen, den Antikörpern, beruhe. Diese Tatsache läßt die Entdeckung der passiven Uebertragbarkeit der Anaphylaxie, die 1907 gleichzeitig von *R i c h e t*, *N ic o l l e*, *F r i e d e m a n n* und *O t t o* (zit. nach *Kallos* 50) bei verschiedenen Tieren gemacht wurde, als selbstverständliche Folge erscheinen. Ausgehend von diesen Grundlagen entstand die humorale Theorie des anaphylaktischen Schockes (*R i c h e t*, *V a u g h a n*, *F r i e d e m a n n* und *F r i e d b e r g e r*, zit. nach *Lombard* 65), die aber hauptsächlich durch die Versuche von *S c h u l t z* und *D a l e* (zit. nach *Beck* 11) aus dem Jahre 1913 widerlegt wurde und zur Annahme führte, daß die Zellen anaphylaktischer Organismen Träger von Antikörpern sind.

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurden bei der allgemeinen Verbreitung der Serumtherapie immer häufiger Fälle beobachtet, bei denen als Folge einer Erstinjektion von Heilserum, nach einer gewissen Inkubationszeit oder noch häufiger unmittelbar nach einer Zweitinjektion desselben Serums, die für die Idiosynkrasie charakteristischen Symptome auftraten. Es lag daher nahe, diese zwei Gruppen von „abnormer Reaktionsbereitschaft“ zu vereinen und mit den Erscheinungen der tierexperimentellen Anaphylaxie in Einklang zu bringen. *V o n P i r q u e t* und *S c h i c k* (zit. nach *Lombard* 65 und *Stünzi* 92) haben 1903 die Zusammengehörigkeit dieser drei Erscheinungen, Idiosynkrasie, Anaphylaxie und Serumkrankheit, postuliert. Sie nannten die Eigenschaft, welche bei einem lebenden Organismus nach einem ersten Kontakt mit bestimmten Stoffen (Antigene oder Allergene) nach Ablauf einer gewissen Zeit entsteht, und bei erneuter Berührung mit demselben Stoff eine andere Reaktion als bei der Erstberührung bedingt, Allergie.

Großes Interesse hat in den letzten Jahren die Histamintheorie von *D a l e* und *L a i d l a w* (zit. nach *L e y a* 64, *Lombard* 65 u. a.) erregt, die auf eingehenden Studien über die Wirkung des Histamins auf die lebenden Gewebe basiert. Untersuchungen von *C o d e*, *R o c h a e S i l v a*, *B a r t o s c h*, *D r a g s t e d t*, *M e a d*, *C o h n*, *R o s e*, *G e b a u e r - T u l n e g g*, *F e l d b e r g* und *N a g e l* (zit. nach *Urbach* und *Gottlieb* 95),

Beck 11) de Burgh (17), Ackermann (4) u. a. zeigen die enge Verknüpfung des Histamins mit dem Phänomen der Allergie. Die Meinungen gehen aber insofern auseinander, weil man sich über die Rolle des Histamins und dessen direktem Zusammenhang mit den klinischen Symptomen nicht völlig einig ist. Trotz der vielen und überzeugenden Argumente, die für die Histamintheorie der Allergie sprechen, konnte die Bedeutung des Histamins noch nicht befriedigend aufgeklärt werden. Es fehlt auch nicht an Argumenten gegen die Histamintheorie, die auf Versuchen von Berger und Lang, Barany, Kellaway und Grove, Fierz, Jadassohn (zit. nach Beck 11, Brack 15) basieren.

C. Das Wesen der Allergie

Als Allergie bezeichnen wir die Fähigkeit eines Organismus, nach Ablauf einer gewissen Inkubationszeit bei wiederholtem Kontakt mit einem körperfremden, im allgemeinen harmlosen und für Lebewesen zumeist unschädlichen Stoff im Gegensatz zu der Mehrzahl der Artgenossen auf diesen Stoff anders und zwar überempfindlich zu reagieren. Unter Allergie fassen wir alle Zustände und Geschehnisse zusammen, die auf dem Vorhandensein und der Intervention von Antikörpern und gleichwertigen Stoffen beruhen. Es ist aber unrichtig, Ueberempfindlichkeitserscheinungen und allergische Zustände ganz allgemein zu identifizieren, sondern es darf nur jene Gruppe von Ueberempfindlichkeit als allergisch aufgefaßt werden, welche auf einer Antigen-Antikörperreaktion beruht. Wir verstehen daher unter nicht allergischer Pathergie die Gesamtheit aller krankhaften Erscheinungen auf der Grundlage einer veränderten Reaktionsweise, kurz jede Art von Ueberempfindlichkeitszuständen, die nicht auf einer Antigen-Antikörperreaktion beruhen.

Unter dem Begriff der Allergie fassen wir heute klinisch drei Gruppen von abnormen Zuständen zusammen:

1. Idiosynkrasische Allergie
2. Anaphylaktische Allergie
3. Bakterielle Allergie

Allen diesen Krankheitszuständen ist eine gewisse Reaktionsbereitschaft der Gewebe eigen, der ein gemeinsamer Mechanismus zugrunde liegen dürfte. Dieser Mechanismus wird darin erblickt, daß bestimmte Krankheitserscheinungen erst dann auf-

treten, wenn in einem sensibilisierten Organismus die Antikörper mit dem spezifischen Antigen in Reaktion treten, die ihrerseits mit einem bestimmten zelltoxischen Effekt verbunden ist, der sich als Ueber- oder Unterempfindlichkeit kundgibt. Bei der Idiosynkrasie liegt von vornherein eine ererbte Anlage zu leichter Sensibilisierbarkeit vor. Bei der experimentellen Anaphylaxie sind die Sensibilisation, sowie die anaphylaktischen Krankheitserscheinungen an einen künstlichen Eingriff gebunden. Beide sind durch geeignete Abstufungen der zugeführten Antigenmenge in verschiedener Intensität steuerbar. Charakteristisch für die Anaphylaxie ist nach Berger die Uebertragbarkeit (zit. nach Stünzi 92). Bei den bakteriellen und parasitären Allergien wird das Antigen erst von den lebenden Bakterien oder Parasiten im Körper gebildet.

Das Zusammentreffen verschiedener — vor allem eiweißähnlicher — antigenen Substanzen mit einem normal reagierenden Organismus kann nach Ablauf einer bestimmten Inkubationszeit dessen Reaktionslage in dem Sinne ändern, daß er einen wiederholten Kontakt mit demselben, erstmals ungiftigen Antigen wider unser Erwarten in ganz anderer Weise und ohne jegliche Beziehung zu den pharmakodynamischen Eigenschaften des Antigens beantwortet. Für die Reizantwort ist nicht immer die Reizart allein ausschlaggebend. Verschiedenartige Reize können dieselbe Reizantwort auslösen, wie auch ein und derselbe Reiz je nach der Reaktionslage des Organismus verschiedene Wirkungen haben kann. Es ist demnach ein bestimmtes anatomisches oder klinisches Bild mit einer bestimmten Schädlichkeit nur in beschränktem Maße gleichzusetzen. Die klinischen Erscheinungen der Anaphylaxie hängen ganz von der verwendeten Tierart und bei der lokalen Anaphylaxie von der Wahl des Gewebes ab (Scholer 87). Beim Kaninchen erfaßt der Spasmus der glatten Muskulatur die Lungengefäße, während das Meerschweinchen einen wiederholten Antigenkontakt mit einem Bronchospasmus beantwortet. Andererseits rufen die verschiedensten Antigene bei ein und derselben Tierart die gleichen anaphylaktischen Symptome hervor. Der allergische Mechanismus ist nicht etwa dazu da, bei eintretendem Antigenkontakt jedesmal allergische Erscheinungen in Szene zu setzen. Sein eigent-

licher Zweck besteht darin, Antigene, die in einem Organismus parenteral auftreten durch die Antikörper anzugreifen und zu zerstören. Dieser Vorgang kann das eine Mal ohne jede klinische Erscheinung verlaufen und ein anderes Mal sehr heftige, sogar letale Reaktionen auslösen. Der allergische Zustand ist eine latente Bereitschaft, die sich erst bei wiederholtem Kontakt mit dem spezifischen Antigen kund tut.

Untersuchungen aus neuerer Zeit haben ergeben, daß sich für die Auslösung einer allergischen Reaktion gewisse Stoffe mit zum Teil gemeinsamen antigenen Substanzen vertreten können, eine Erscheinung, die von K e l l e r und M o r o (72) als Parallergie, von R ö ß l e (zit. nach Stünzi 92) als Pathergie bezeichnet wird. M o r o und K e l l e r (72) verstehen unter Parallergie eine von der spezifischen Allergie induzierte Reaktionsveränderung des Organismus gegenüber unspezifischen, d. h. vom primären Antigen verschiedenen Reizstoffen belebter oder unbelebter Natur. Sie ist ein fakultativer Begleitzustand der Allergie, äußert sich meist als gesteigerte, seltener als herabgesetzte Entzündungsbereitschaft und pflegt vorübergehend während der Entwicklung und in Zeiten von Schwankungen der Allergie am stärksten ausgeprägt zu sein. U r b a c h und W o l f r a m (96) gehen in der Differenzierung noch einen Schritt weiter und sprechen von Parallergie dann, wenn die klinischen Erscheinungen von denen des Erstantigens verschieden sind, von Metallergie, wenn andersartige Antigene in einem spezifisch sensibilisierten Organismus allergische Reaktionen unter dem gleichen klinischen Bild hervorrufen, das unter der Einwirkung des spezifischen Antigens entsteht. Es ist bekannt, daß sich mit steigender Sensibilisation eines Organismus dessen Reaktionsspektrum verbreitert. Eine einmalige Einwirkung kleiner Antigenmengen gibt eine scharfe Spezifität, während massive und namentlich oft wiederholte Antigeneinwirkungen die Spezifität der Antikörper vermindern. Das Vorkommen unspezifischer Reaktionen ist nicht nur durch die Existenz identischer heterogenetischer Antigenpartialstrukturen, sondern nach M e y e r (71) auch durch eine gewisse Disposition des Reaktionsobjektes bedingt.

Von besonderem Interesse dürfte im Rahmen dieser Arbeit

das Verhalten der allergisch veränderten Gewebe des Auges gegen auto-endogene Antigene sein. *Elschnig* (zit. nach *Urbach und Gottlieb 95*) nahm schon 1910 an, daß die sympathische Ophthalmie als eine Sensibilisation von organspezifischem Uveapigment anzusehen sei, welches durch ein Trauma zerstört und absorbiert wurde. Ebenso kommt die Linse als Ausgang lokal-anaphylaktischer Vorgänge in Betracht. Nach Diszission, Quellung und Resorption der Linsenmasse soll es zu einem spezifischen allergischen Ueberempfindlichkeitsstadium kommen, das sich besonders bei Linsenoperationen des anderen Auges als Reizzustand lokaler Art manifestiert. Die ursprünglichen Meerschweinchenversuche von *Krusius (57)*, aus denen hervorgeht, daß durch einseitige, ausgiebige Linsendiszission eine allgemeine Sensibilisation erfolgt, wurden anderseits von Nachprüfern nicht bestätigt. *Riehm (82, 83)* versuchte durch wiederholte subconjunctivale Applikation von Linsensubstanz eine lokale allergische Reaktion zu erzielen. Er spricht sich aber mit allem Nachdruck gegen die Annahme der Autoanaphylaxie gegenüber Linseneiweiß, Uveapigment u. s. w. aus, die als Ursache der sympathischen Ophthalmie, der Keratitis parenchymatosa und der sog. Endophthalmitis phaco-anaphylactica hingestellt wird. In Uebereinstimmung mit *Verhoeff und Lemoine* (zit. nach *Urbach und Gottlieb 95*) u. a. darf dagegen eine Ueberempfindlichkeit gegenüber Linseneiweiß als die wahrscheinliche Ursache der Endophthalmitis phaco-anaphylactica angesehen werden. Des weiteren werden auch gewisse Formen der Keratitis parenchymatosa als auf endoallergischer Basis entstanden betrachtet (*Loew, Friedberg*, zit. nach *Urbach und Gottlieb 95*).

I. Die Antigene

Als Antigene bezeichnet man Substanzen, welche, wenn sie dem tierischen Organismus einverleibt werden, die Bildung von Antikörpern, d. h. von Stoffen hervorrufen, welche im Blutplasma, in den Körpersäften und den Zellen auftreten und mit den Antigenen, denen sie ihre Entstehung verdanken, spezifisch

reagieren. Es ist nicht nur möglich mit Proteinen eine Allergie zu erzeugen, sondern auch Kohlehydrate, Lipotide und sogar anorganische Substanzen können unter gewissen Bedingungen als Antigene dienen. Somit enthält jedes Antigen zwei „Wirkungsqualitäten“, nämlich das Vermögen, die Antikörperbildung anzuregen, was als „produktive“ Antigenfunktion oder Immunisierungsvermögen bezeichnet wird. Andererseits besitzen die Antigene die Fähigkeit, mit diesen Antikörpern in Reaktion zu treten, was auch als „Bindungsvermögen“ aufgefaßt wird. Neben diesen Vollantigenen gibt es noch Substanzen, denen nur das Bindungsvermögen zukommt. Es sind dies die sog. Haptene oder Halbantigene (Urbach und Gottlieb 95, Landsteiner 61).

Die ursprüngliche Annahme der völligen chemischen Verschiedenheit von Voll- (Proteine) und Halbantigenen (Nichtproteine) ist derzeit fallen gelassen worden, nachdem sich bei der Aufspaltung der Vollantigene das Auftreten von Antigenen mit abgestuftem Immunisierungsvermögen ergeben hat (Landsteiner 62). Die klassische scharfe Unterscheidung von Antigenen und Hapten ist dadurch sehr in Frage gestellt, was noch durch die produktive Antigenfunktion von nicht proteiden Substanzen (Acetylpolisaccharid) der Pneumokokken des Typus I bestärkt wird. Obwohl die antigenen Eigenschaften einer jeden Substanz von Faktoren abhängt, die bis heute noch nicht völlig erkannt sind, scheint es doch, daß die Spezifität der Antigene mehr durch ihre chemische Struktur und weniger durch ihre biologische Herkunft bedingt ist. Die Spezifität der natürlichen Eiweißantigene ist aber nicht etwas absolut Feststehendes, sondern kann durch verschiedene chemische Eingriffe abgeändert und festgelegt werden, was schon Obermayer und Pick (76) 1906 bekannt war. Zieht man die Schlußfolgerungen aus den Anschauungen der Serologie, so muß zwischen den Antigenen eine, wenn auch nur partielle Verwandtschaft der Struktur bestehen. Diese Möglichkeit ist bei der Komplexität, die offenbar den bakteriellen Antigenen wie den Serum- und Nahrungsantigenen zukommt, nicht abzuweisen.

Die besondere Eignung der Eiweißkörper in Richtung ihrer produktiven oder immunisierenden Fähigkeiten hängt zum größ-

ten Teil mit ihrem Molekulargewicht, ihrer fermentativen Spaltbarkeit, der kolloidalen Löslichkeit und ihrem Aufbau aus teilweise optisch aktiven Aminosäuren zusammen (D o e r r 22). Der überwiegende Anteil der Proteine an den Antigenen ist auch durch das Auffinden von Antigenen nicht proteider Natur unerschüttert und in jüngster Zeit wird auch wieder der Gedanke geäußert (Gell, H a r i n g t o n and R i v e r s 37), ob nicht doch nur Eiweißkörper die Fähigkeit, Antikörper zu produzieren besitzen und die Polysaccharide erst durch die Bindung an Proteine im Tierkörper zu Antigenen gewandelt werden. Es gibt aber auch zahlreiche Eiweißkörper, die nicht im Stande sind, Antikörper zu bilden, wie z. B. die Histone, die Protamine und die hochmolekularen Gelatine. Es ist derzeit noch unmöglich, den Wesensunterschied zwischen antigenen und nicht antigenen Eiweißsubstanzen wirklich exakt anzugeben.

Für das Zustandekommen einer Allergie ist nicht nur der Kontakt mit dem Antigen maßgebend, sondern ebensosehr ist die Allergisierbarkeit des Organismus ausschlaggebend, d. h. die Eignung der Wirtzellen nach dem Herantreten des Antigens spezifische Antikörper zu bilden. Die Optimaldosis zur Erzeugung einer Anaphylaxie hängt von der Natur des Anaphylaktogens, der Tiergattung und der Applikationsweise ab.

Der Ausdruck „Allergen“ wird nach U r b a c h und G o t t l i e b (95) für irgend eine Substanz, die befähigt ist, die Antikörperproduktion anzuregen, gebraucht, während man unter „Antigen“ ein lebendes Agens oder dessen Produkte versteht, die die Antikörperproduktion in Gang setzen können. Der Begriff „Anaphylaktogen“ wird für Substanzen genommen, mit denen experimentell eine Anaphylaxie erzeugt werden kann. Was den Antikörpermechanismus als solchen anbetrifft, besteht indessen in dieser Beziehung kein Unterschied.

Die Betrachtung der Fülle von antigenen Substanzen macht es der Uebersicht wegen wünschenswert, die Einteilung in zwei Gruppen vorzunehmen:

1. E x o g e n e A n t i g e n e. Es sind dies nicht nur Substanzen, die ihre Wirkung auf einen Organismus durch die Haut oder Schleimhäute ausüben, sondern auch Stoffe, die verdaut oder injiziert werden. Primär exogene Allergene sind Stoffe, die

in unveränderter Form im Stande sind die Antikörperproduktion anzuregen, während die sekundären exogenen Allergene die Fähigkeit als Allergen zu wirken erst nach einer Umgestaltung im Organismus (Verdauung, Oxydation u. s. w.) erhalten. Daneben kennen wir an und für sich nicht antigene Substanzen, die aber dennoch die Fähigkeit besitzen, mit gegen sie gerichteten Antikörpern zu reagieren. Diese exogenen „Halb- oder Teilantigene“, die vorher genannten Haptene, besitzen als Einzelkörper die Fähigkeit die Antikörperproduktion anzuregen nicht, sondern erhalten diese erst durch die Verbindung mit einem eiweißähnlichen Körper, der als ihr Träger dient. Die Spezifität eines so zusammengesetzten Antigens ist größtenteils unabhängig vom Proteinkörper, sondern diese wird zur Hauptsache bestimmt von den Eigenschaften des nicht eiweißhaltigen Anteils. Haptene können einfache Drogen, Chemikalien, Lipide oder Polysaccharide sein. Versuche in dieser Richtung wurden von Landsteiner, Rosenthal, Sulzberger und Schwarz durchgeführt (zit. nach Urbach und Gottlieb 95).

2. Die endogenen Antigene stehen in ihrer Herkunft im Gegensatz zu den eben angeführten Antigenen. Sie werden vom Organismus gebildet. Auto-endogene Allergene entstehen, wenn unter gewissen Bedingungen körpereigene Substanzen (Blut, Serum, Exsudate, Transsudate, krankes Gewebe u. s. w.) antigene Eigenschaften erhalten. Es handelt sich meist um körpereigenes, verändertes Eiweiß, das infolge von Autolyse, Entzündung, Degeneration oder anderen physiochemischen Prozessen dem Organismus entfremdet wurde. Hetero-endogene Allergene sind Fremdstoffe, in der Hauptsache mit Eiweißcharakter, die von außen in den Körper eindringen, aber eine Antikörperproduktion nur hervorrufen, wenn sie sich im Körperinnern vermehren oder wachsen können (Vira, Bakterien, Parasiten).

Im Rahmen dieser Arbeit und bei Verwendung von Pferdeserum zur Erzeugung einer allergischen Entzündung des Kaninchens kommt den serologisch differenzierbaren Eiweißantigenen des Serums besondere Bedeutung zu. Es finden sich zwei kristallisierbare Albumine (Kekwick 51), die drei Globuline α , β , γ , ein Seromucoid, ein Globoglucoid (Hewitt 44) und zwei

spezielle globulinartige Proteine mit Komplementfunktionen (Pillemer, Ecker, Oncley, und Cohn 80). Nachdem im Serum das Fibrinogen fehlt, bleiben als die bedeutendsten Proteinantigene die Albumine und die Globuline. In ihren antigenen Eigenschaften sind sie streng voneinander zu trennen. Aus den Untersuchungen von Landsteiner und van der Scheer (59) geht die absolute Verschiedenheit der im Immuns serum gegen Albumine und Globuline anzutreffenden Antikörper hervor, d. h. die dementsprechenden Antigene, Albumin und Globulin, verhalten sich wie selbständige koexistierende Eiweißkörper (Landsteiner 60). Eine weitere Stütze für die Selbständigkeit und Verschiedenheit von Globulin und Albumin ist in klinischen Beobachtungen bei der Serumkrankheit zu erblicken, nachdem diese nach einer einmaligen Injektion in mehreren Schüben ablaufen kann. Nach der Ansicht von Dale und Hartley (21) ist sie auf die nach und nach einsetzende Antikörperbildung gegen Euglobulin, Pseudoglobulin und Albumin des Pferdeserums zurückzuführen. Die Inkubation für die Antikörperentstehung nimmt von Euglobulin über Pseudoglobulin nach Albumin zu (Doerr 24), darnach basiert der erste Krankheitsschub auf dem Zusammentreffen Euglobulin-Antieuglobulin, der zweite und dritte Schub wird durch die Reaktionen des Pseudoglobulins, bzw. des Albumins mit ihren abgestimmten Antikörpern verursacht. Ein indirekter Beweis, daß die Reaktionen der Antigene des Pferdeserums mit ihren Antikörpern eine gewisse Selbständigkeit im zeitlichen Verlauf und auch der Symptomatologie aufweisen können, findet sich darin, daß die Serumkrankheit bei der Injektion allein von Pseudoglobulin nur in einem Schub abläuft (Hooker and Boyd 47, Coca 18).

Schon im Jahre 1903/05 konnte Abderhalden chemische Unterschiede zwischen Albumin und Globulin bekannt geben (Abderhalden 1, 2). So enthält das Albumin des Pferdeserums kein Glycin, dagegen beträgt der Gehalt dieser Aminosäure 3,5 % im Globulin des gleichen Untersuchungsmaterials. Die Hydrolyse von Serumalbumin und Serumglobulin läßt auch einen Unterschied im Gehalt an Cystin und Diamionsäuren erkennen (Hartley 41). Das Albumin des Pferdeserums kann in zwei Antigene zerlegt werden, davon ist das eine reich

an Kohlehydrat, das andere dagegen fast vollkommen frei davon (Hewitt 45). Die in den isolierten Serumfraktionen elektrophoretisch nachgewiesenen Lipotide finden sich in größter Menge in den α und β Globulinen, wogegen deren Betrag in den γ Globulinen absinkt (Blix, Tiselius und Swenson 14). Die verschiedenen antigenen Proteine des Pferdeserums verteilen sich nach elektrophoretischen Messungen folgendermaßen (Cohn 19):

(in Prozent des Gesamt-Eiweißes)

Tierart	Material	Fibrinogen	Albumin	Gesamt-Globulin	Globulin		
					α	β	γ
Pferd	Serum	—	42	58	13	21	24

Die verschiedenen im Blutplasma nachweisbaren unterschiedlichen Eiweißkörper sind wahrscheinlich ein Spiegelbild der vielseitigen Funktionen, die ihnen im lebenden Organismus zukommen.

II. Die Antikörper

Antikörper werden als spezifische Eiweißsubstanzen, die im Serum und im Gewebe höherer Tiere nach enteraler oder parenteraler Einführung eines Allergens gefunden werden, definiert. Antitoxine sind dagegen keine Antikörper, sondern in Beantwortung eines Giftes vom Organismus gebildete spezifische Antisubstanzen. Ein Antikörper ist jede Substanz, welche im Blutserum oder in den Körpersäften eines Tieres als Antwort auf den Reiz auftritt, den die parenterale Einführung eines Antigens in die Gewebe ausübt, und die mit diesem Antigen spezifisch in irgend einer, der Beobachtung zugänglichen Art reagiert (Topley und Wilson, zit. nach Doerr 23). Neben diesen „Immun“-Antikörpern gibt es auch „natürliche“ Antikörper, bei denen nach unserem heutigen Wissen die genetische Beziehung zu einem Antigen zumindest in Frage gestellt werden muß, wenn nicht ganz ausscheidet. Die Reaktion der Antikörper mit den Antigenen besteht in einer gegenseitigen Bindung, wodurch die beiden Reaktionskörper für diese Bindungszeit reaktionsunfähig werden.

Schon aus der oben angeführten Definition der Antikörper ergibt sich die Annahme, wonach die Antikörper von Zellen hergestellt werden, um dann in die Körpersäfte überzutreten. Es existieren aber zellständige oder fixe Antikörper der Gewebe und die zirkulierenden oder freien Antikörper des Kreislaufes. Für den zellulären Ursprung der Antikörper sprechen:

1. Die Antikörper erscheinen nach einer einmaligen Antigen-einbringung erst nach einer Latenzzeit von einigen Tagen im Kreislauf und die Höchstkonzentration ist gleichfalls erst nach mehreren Tagen festzustellen (D u n g e r n 26).
2. Der Organismus erhält durch eine einmalige Antigeninjektion die Fähigkeit der beschleunigten und vermehrten Bildung von Antikörpern, wofür der Ausdruck „dynamischer Immunitätszustand“ gebraucht wird.
3. Die Quantität der entstehenden Antikörper entspricht nicht der injizierten Antigenmenge (H o o k e r and B o y d 46).
4. Gegen die humorale Genese der Antikörper spricht auch deren Verhalten nach Aderlassen, da das Absinken des Antikörpergehaltes nur vorübergehend ist und nachher wieder ansteigt, oft sogar über das frühere Niveau hinaus (S a l o m o n s e n and M a d s e n 86).
5. Bei Verwendung der hochentzündlichen anaphylaktischen Reaktion kann kein, im Antikörper vorhandener Antigenanteil festgestellt werden (W o l l m a n n et B a r d a c h 101).
6. Chemisch maskierte Antigene (z. B. Jodglobulin) findet man nach intravenöser Injektion bald aus dem Blut verschwinden und dort abgelagert, wo sich der größte Reichtum an retikuloendothelialen Zellen (Leber, Knochenmark) und nicht im Blut befindet (H a u r o w i t z und B r e i n l 43). Hier liegt eine der Bestätigungen der Ansicht, wonach das R.E.S. die Bildungsstätte der Antikörper ist.

Nach F r e i (34) hängen die in den einzelnen Abschnitten des R.E.S. gebildeten Antikörpermengen wahrscheinlich auch von der Art der Infektionserreger ab. Eine lokale Antikörperbildung am Ort der Infektion ist ebenfalls bekannt. Durch die aus einem Infektionsherd extravaskulär gebildeten Antikörper werden nach deren Uebertritt ins Blut — zuerst treten die kleinmolekularen

Serumalbumine und erst später, nach stärkerer Kapillarschädigung, die größeren Moleküle der Serumglobuline durch — die allgemeinen Antikörperproduktionsstätten gereizt und zur Antikörperbildung angeregt.

Aus der ganzen Sachlage geht hervor, daß physikalischen und chemischen Untersuchungsmethoden nur die humorale Form der Antikörper zugänglich ist. Die sessilen oder zellständigen Antikörper sind von den Geweben nicht abtrennbar. Ihr Vorhandensein im Gewebe oder Organ ist nur durch die Andersreaktion desselben bei Zuführung des spezifischen Antigens erkennbar. Aus der bisherigen Unmöglichkeit der Isolierung dieser sessilen Antikörper ergibt sich auch das Fehlen einer Aussage über ihren allfälligen physikalisch-chemischen Unterschied gegenüber der humoralen Form. Immunologisch sind beide Formen identisch.

Die verschiedensten Versuche, eiweißfreie Antikörper zu erhalten, ergaben im allgemeinen negative Resultate. Bei der Fraktionierung des Eiweißes der Immunsera binden sich die Antikörper ausnahmslos in den Globulinfractionen. Die Verteilung der Antikörper auf das Euglobulin oder das Pseudoglobulin hängt von einer Reihe von Faktoren ab, sei es die Art des Serumtieres, die Antikörperart oder die angewandte Fraktionierungsmethode. Aber von viel größerer Bedeutung ist die Frage, worin sich die Antikörperglobuline von den anderen Globulinen der Normal- oder Immunsera unterscheiden. Die elektrophoretische Fraktionierung des Gesamteiweißes antikörperhaltiger Immunsera nach dem Tiselius-Verfahren (94) zeigt für die Antikörper die gleiche Wanderungsgeschwindigkeit wie für das γ -Globulin, was aber keine Identität bedeutet. Steigt der Antikörpergehalt des Serums, so verschiebt sich der prozentuale Anteil des Immunglobulins und des normalen γ -Globulins am Gesamt- γ -Globulin (im Elektrophoreseversuch) zu Gunsten des Antikörpers. Die Antikörper des Kaninchens gehören zu diesem Typus. Die Antikörper finden sich in der als sog. T-Komponente bezeichneten Globulinfraction (Fehlen derselben im gleichen Normalserum), die im elektrophoretischen Diagramm zwischen β - und γ -Globulin liegt.

Beim Molekulargewicht der Immunglobuline haben wir den

Pferdetypus (etwa 930 000), zu dem auch die Immunglobuline des Rindes und Schweines gehören, welche sich alle durch ein hohes Molekulargewicht auszeichnen. Im Kaninchentypus, zugehörig auch Mensch und Affe, zeigen die Antikörper nicht nur elektrophoretisch, sondern auch dem Molekulargewicht nach (157 000—160 000) ein Verhalten wie das normale γ -Globulin (Kabat 49). Freilich gibt es auch eine Anzahl Abweichungen von diesen Typen. Jedenfalls steht aber fest, daß die Antikörper ausnahmslos Globuline sind und nie Albumine. Die führenden Forscher auf dem Gebiete der Antikörperwissenschaft sehen die Antikörper als modifizierte Serumglobuline an (Landsteiner and van der Scheer 59, Marrack 68).

Die passiv zugeführten Antikörper, homolog wie heterolog, sind für den empfangenden Organismus Fremdkörper und werden binnen kurzer Zeit abgebaut (Doerr 22). Dagegen wird die einmal durch den Antigenreiz in Gang gesetzte Antikörperproduktion autonom und erlischt nicht durch Bedingungen die im Antigen liegen, sondern durch solche, die in der Antikörper erzeugenden Zelle vorhanden sein werden (Doerr 22). Neuere Untersuchungen mittelst schwerem N ergaben für die aktiv produzierten Antikörper des Kaninchens eine durchschnittliche Lebensdauer von 4 Wochen, dagegen wird das artfremde, injizierte Eiweiß am längsten in 2 Wochen zerstört (Schoenheimer, Ratner, Rittenberg and Heidelberger 88). Der Antikörperabbau und die Antikörperbildung können in Wellen verlaufen, sie können interferieren, die Antikörperproduktion kann aber auch bis an das Lebensende eines Individuums fortbestehen (z. B. Masern).

Die sehr engen Zusammenhänge des vegetativen Nervensystems mit anderen Organsystemen bringt es mit sich, daß sich auch bei Krankheiten neurovegetative Einflüsse geltend machen. Tonusveränderungen des V.N.S. bedingen Schwankungen des Antikörpergehaltes des Blutes. Belak und seine Mitarbeiter (zit. nach Frei 32) zeigten, daß bei einer parasymphatischen Hypertonie bei infizierten Tieren der Antikörpertiter erhöht wird, während eine Reizung des Sympathikus ihn herabsetzt.

Aus den verschiedenen Formen ergibt sich die Anschauung,

daß höchstunwahrscheinlich ein fertiges und gewissermaßen stabiles Protein in ein Immunprotein umgewandelt wird, sondern der Standpunkt viel naheliegender ist, wonach das anwesende Antigen direkt oder indirekt in die Eiweißsynthese der Zelle eingreift und so die Globuline in „statu nascendi“ zu Antikörpern wandelt (Alexander 6, Mudd 73, Haurowitz 42).

Die Antikörper scheinen Komplexe zu sein, die unter der Mitwirkung normaler Endoenzyme synthetisiert werden, wobei angenommen wird, das adsorbierte Antigen sei für diese spezifische Aenderung der Globuline während der intrazellulären Synthese verantwortlich. Ueber den Ort ihrer Bildung bestehen mehrere Auffassungen, wobei allerdings dem R.E.S. eine überwiegende Rolle zukommt (Haendel und Malet 39, Niederehe 74, Frei 35). Während nach den heutigen Kenntnissen die zellulären Antikörper beim Kontakt mit dem spezifischen Antigen einen zelltoxischen Effekt hervorrufen, wird die Reaktion der humoralen Antikörper vom Gewebe nicht beantwortet. Diese halten gewissermaßen das Antigen vom Gewebe fern und beseitigen somit das Auftreten eines anaphylaktischen Schockes. Dale hat in seinen Versuchen die Spezifität der Antikörper einerseits und der Antigene anderseits bewiesen. Die nach der Methode Schultz-Dale (zit. nach Beck 11) von Letzterem festgestellte Tatsache, daß der Uterus, nach ausgelöster Kontraktion, nach genügend langem Kontakt mit dem spezifischen Antigen, nach Entfernung des Antigens und seiner Erschlaffung auf erneute Antigenzufuhr nicht mehr reagiert, während seine Kontraktionsfähigkeit auf andere Weise voll erhalten bleibt, wurde von Urbach und Gottlieb (95) bestätigt, konnte aber von Vallery-Radot, Pasteur, Mauric und Hugo (97) am lebenden Kaninchen nicht beobachtet werden.

Neben den spezifischen Antikörpern gibt es auch noch unspezifische oder Foßmann'sche Antikörper. Sie reagieren auch mit anderen Antigenen als denjenigen, die für ihre Entstehung verantwortlich sind. Ueber die Bedeutung dieser unspezifischen Antikörper beim anaphylaktischen Schock gehen die Meinungen auseinander. Der heutige Stand unseres Wissens erlaubt es nicht, sich über diesen Fragenkomplex ein Urteil zu bilden.

III. Die Allergisation

Unter Allergisation versteht man die Fähigkeit von Organismen, durch aktive Produktion oder passiven Erwerb von spezifischen Antikörpern gegen eine oder mehrere Substanzen überempfindlich zu werden. Die Allergisation ist demnach ein genau umschriebener Unterbegriff der Sensibilisation, bei der man eine pathologische Zunahme der Empfindlichkeit der verschiedenen Gewebe gegenüber allen Arten von Reizkörpern versteht, gleichgültig ob die Ueberempfindlichkeit auf einem Antigen-Antikörpermechanismus beruht oder nicht. Die Allergisation eines Organismus kann sowohl von außen (exogen) als auch von innen (endogen) erfolgen. Bei gleichzeitiger oder in Abständen erfolgender Applikation mehrerer Antigene in gleichen Dosen wird der Organismus gegen sie alle allergisiert (Seegal and Carrier-Seegal 89). Die Zeitspanne bis zur Ausbildung der Ueberempfindlichkeit ist sehr verschieden. Sie beträgt bei der Serumkrankheit in der Regel 6—11 Tage, kann aber unter natürlichen Verhältnissen auch Monate betragen. Obwohl alle Individuen die Fähigkeit, eine Allergie zu entwickeln, besitzen, dennoch aber nur wenige Individuen gegen gewisse Antigene überempfindlich werden, läßt sich wohl dadurch erklären, daß die Fähigkeit, allergisch zu werden ein Zusammentreffen notwendiger praedisponierender Faktoren benötigt. Zum größten Teil liegen sie neben anderen Einflüssen in der Natur des als Antigen in Betracht kommenden Reizmittels, wie auch im Applikationsmodus. Die Fähigkeit allergisch zu werden ist demnach die Resultante einer Reihe von endo- und exogenen Faktoren, die zudem mit den praedisponierenden Faktoren in Zusammenhang stehen. Unter geeigneten Umständen kann das Moment der Exposition gegen große Antigenmengen, wie z. B. der Tierversuch es mit sich bringt, genügen, daß die Mitwirkung praedisponierender Faktoren für die Erzeugung eines allergischen Zustandes nicht benötigt wird. Unter natürlichen Bedingungen trifft es aber nur selten zu, sodaß hier den praedisponierenden Momenten, wie Erblichkeit, Konstitution, endokrine Drüsen, Infektionen, Resorptionsverhältnisse des Verdauungsapparates u. a. eine wichtige Rolle zukommt.

Lange wurde angenommen, die Vererbung bei der Ausbreitung des allergischen Zustandes bilde die wichtigste Rolle. Es wurde aber erkannt, daß nicht die allergische Krankheit an und für sich, sondern nur die Neigung zur Allergie vererbt wird. Da es ein charakteristisches Merkmal aller Individuen ist, unter bestimmten Umständen die Fähigkeit allergisiert zu werden zu besitzen, so kann der Vererbung nicht die überwiegende Rolle zukommen, die ihr zugesprochen wurde. Die scheinbare Erblichkeit der Anaphylaxie, wie sie im Tierexperiment gezeigt werden kann, muß als ein Ergebnis aktiver oder passiver intrauteriner Allergisation angesehen werden (H a g a n 40, L o m b a r d 65). Das wichtigste Argument hiefür und gegen die Vererbung ist wohl in folgendem Meerschweinchenversuch zu suchen:

Bei der Kreuzung eines allergischen Männchens mit einem normalen Weibchen sind die Nachkommen normal, während die Kreuzung eines normalen Männchens mit einem allergischen Weibchen allergische Nachkommen zur Folge hat (zit. nach Urbach und Gottlieb 95). Aehnliche Beobachtungen wurden von R o s e n a u und A n d e r s o n (zit. nach Lombard 65) gemacht.

Hin und wieder wird festgestellt, daß dasselbe Antigen beim gleichen Individuum eine Allergie auslöst und in anderen Fällen ohne allergische Erscheinungen ertragen wird. Es kann daher keinem Zweifel unterliegen, daß die allergische Toleranz sich von Zeit zu Zeit ändert. Dieser Umstand beruht auf Aenderungen, die sich im Individuum selbst abspielen. Ebenso wechselt die Zeitdauer des allergischen Zustandes, sowie die Zeitspanne bis zur Ausbildung einer Allergie. Je nach dem Sitz des allergischen Geschehens kann sie einige Tage bis mehrere Jahre betragen.

Klinische Beobachtungen haben E p p s t e i n (zit. nach Urbach und Gottlieb 95) u. a. gezeigt, wie eng die endokrinen Funktionen mit der Allergie in Beziehung stehen, wobei besonders der Thyreoidea eine spezifische Rolle zukommt. Thyreoidec-tomierte Tiere können nicht allergisiert oder anaphylaktisch gemacht werden, erhalten diese Fähigkeit aber wieder nach Verabreichung von Extrakten aus der Thyreoidea. Andererseits können bei Tieren, denen im Anschluß an die Allergisation die Thyreoidea entfernt wurde, anaphylaktische Erscheinungen hervorgerufen werden.

Wie man weiß, ist die Resorption von nicht abgebauten Nahrungseiweißen ein physiologischer Prozeß. Ratner und Gruhl (zit. nach Urbach und Gottlieb 95) heben hervor, diese physiologische Resorption diene vielleicht dem Organismus zu einer ständigen Desallergisierung gegenüber Eiweißen. Unter pathologischen Verhältnissen kann diese Resorption aber dermaßen gesteigert werden, daß daraus eine Allergisation hervorgeht. Nach Seegal and Carrier-Seegal (90) beantworten 29 % ihrer Versuchskaninchen nach lokaler, aktiver Sensibilisation am Auge, die perorale Gabe des gleichen Antigens mit den charakteristischen anaphylaktischen Erscheinungen am Auge. Eine bedeutende Rolle in dieser Hinsicht scheinen die Affektionen des Verdauungsapparates zu spielen, deren Folge sehr oft eine Erleichterung der Resorption noch unverdauter oder unzulänglich abgebauter Nahrungseiweiße ist, wie Hettmer und Kriz (zit. nach Urbach und Gottlieb 95) im Tierexperiment bewiesen. Die Leber kann als Filter und Entgiftungsorgan bei Erkrankungen oder Ueberangebot an Eiweißen ihren normalen Funktionen nicht mehr nachkommen, sodaß artfremde Eiweißstoffe in den Kreislauf übergehen und zu einer Allergisation führen können.

Die Rolle der Mikroorganismen in bezug auf die Allergie ist mit Sicherheit nicht abgeklärt. Selbstverständlich müssen nicht zwischen allen Infektionen Wechselbeziehungen bestehen. Der Einfluß einer bakteriellen Umstimmung des Körpers auf eine andere Infektion kann ein günstiger sein. Antagonistische Wirkungen können indirekt über den Tierkörper zustandekommen, indem die Antikörperproduktion durch den einen Mikroorganismus gegenüber dem anderen unspezifisch angeregt wird (Frei 31). Häufig fördert der anaphylaktische Schock im Tierversuch am Meerschweinchen die Schwere der bakteriellen Infektion (Gärtner 36). Bakterien, die keine sichere Immunität bewirken, rufen durch die Bildung von sessilen Antikörpern eine Allergie hervor. Nach Frei (30) hinterlassen Strepto- und Staphylokokken (ausgenommen Streptokokkus equi), Rotz und Tbc. keine, bzw. keine sichere Immunität.

Die Tatsache, daß jahreszeitliche, meteorologische und klimatische Einflüsse in der Erzeugung der Allergie wichtige Mo-

mente darstellen, ist schon lange bekannt. Die jahreszeitlichen Einflüsse treten durch die Verminderung der Resistenz im Herbst und im Frühling in Erscheinung. Untersuchungen von *L i k e n - w i s e*, *C o u r t r i g h t*, *L a u f* und *H a a g* (zit. nach *Urbach* und *Gottlieb* 95) deckten Zusammenhänge zwischen Luftdruck, Luftfeuchtigkeit, Temperatur u. s. w. und dem Ablauf der allergischen Reaktionen auf. Diese Zusammenhänge werden aus Untersuchungen von *H a g e n*, *B e t t m a n n* u. a. (zit. nach *Urbach* und *Gottlieb* 95) erklärlich, indem atmosphärische Einflüsse in verschiedenen Organen objektive Veränderungen hervorzurufen im Stande sind, die Aenderungen der Vaskularisation, der Temperatur, des Feuchtigkeitsaustausches, der Viscosität, des osmotischen Druckes, der Oberflächenspannung, der Resorption u. s. w. bedingen.

IV. Ort und Wesen der Antigen-Antikörperreaktion

Zur Abklärung der Frage nach dem Sitz der Antigen-Antikörperreaktion im allergischen Organismus trug die Entdeckung der Latenzzeit der passiven Anaphylaxie bei, ferner die Beobachtung, daß Tiere, deren Blut keine nachweisbaren Antikörper enthält, bei Antigenzufuhr dennoch hochgradig anaphylaktisch reagieren können. Diese Erscheinungen haben schon *O t t o* zu der Annahme geführt, die Antikörper und damit auch die Antigen-Antikörperreaktion sei in den Gewebszellen zu suchen. *D o e r r* nimmt an, Antikörper und Antigene von hohem Molekulargewicht reagieren in den Zellmembranen und können in die Zelle selbst nicht eindringen. *D a l e* zeigte 1913, daß der blutfrei gespülte und nach der Methode *S c h u l t z - D a l e* isolierte Uterus anaphylaktisch gemachter Tiere beim Kontakt mit kleinsten Mengen des spezifischen Antigens in tonische Kontraktion gerät. Wird nach *C o c c a* das Blut eines sensibilisierten Tieres ganz durch „normales“ Blut ersetzt, löst eine Reinjektion des spezifischen Antigens dennoch die für diese Tierart typischen Schocksymptome aus (alle zit. nach *Beck* 11). *K r i t s c h e w s k i* und *F r i e d e* (55, 56) berichten, daß mit Kaninchenserum sensibilisierte Frösche, deren Gefäßsystem einige Tage entblutet und mit

Ringer-Lockelösung durchspült wurde, kurz darauf eine neue Einverleibung des spezifischen Antigens mit einem typischen Schock beantworten. Den besten und wohl unwiderruflichsten Beweis der zellulären Natur der Anaphylaxie liefert der *Schultz-Dale-Test*: Blutfrei gespülte, isolierte, überlebende Uterushörner von sensibilisierten Meerschweinchen werden in warmer Ringerlösung aufgehängt. Nach Zugabe des spezifischen Antigens erfolgt die Antigen-Antikörperreaktion, welche sich in Muskelkontraktionen äußert. Daß die Antigen-Antikörperreaktion sich, entsprechend der Membranhypothese von *Doerr* (23) wirklich auf der Zelloberfläche abspielt, konnte *Kallos* und *Kallos-Deffner* (50) experimentell belegen.

Die Art der anaphylaktischen Erscheinungen wird durch den Reaktionsort charakterisiert, d. h. entweder durch den Sitz der Antikörper oder bei der lokalen Applikation des Antigens durch die Stelle der Einbringung und hängt von den Funktionen der betreffenden Zellen ab.

Ein Ueberblick über die verschiedenen Aeüßerungen beim Schock läßt erkennen, daß alle Symptome einer Antigen-Antikörperreaktion der glatten Muskulatur, den Schleimhäuten oder den Endothelien der Gefäße zugeteilt werden können (*Hendel* und *Malet* 39). Klinisch äußert sich der anaphylaktische Schock in einer peripheren parasymphatischen Hypertonie, die gekennzeichnet ist durch Temperatursturz, Senkung des Blutdruckes, Bronchialkrampf und lebhafter motorischer Darmtätigkeit. Daneben zeigen sich die verschiedensten Veränderungen an der Haut und den Schleimhäuten. Pathologisch-anatomisch besteht vor allem eine fibrinoide Quellung des Gefäßbindegewebes, Stase, Hyperämie, Hämorrhagien und zu Entzündungen überleitende Oedeme (*Stünzi* 92).

Im Gegensatz zur allgemeinen Anaphylaxie bezeichnet die lokale Anaphylaxie pathologische Veränderungen am Applikationsort des Antigens. Beim sensibilisierten Tier zeigt sich dies im klassischen Bild des *Arthus-Phänomens*. *Arthus* (zit. nach *Beck* 11) erkannte als Erster, daß der sensibilisierte Organismus eine subcutane Reinjektion nur lokal, eine intravenöse Erfolgsinjektion aber mit einem anaphylaktischen Schock beantwortet.

Sowohl die klinischen und experimentellen Erfahrungen lassen die Möglichkeit offen, ob die Allergisation nur ein Gewebe oder Organ oder aber den ganzen Organismus erfaßt. Nach Seegal und Carrier-Seegal (89), Riehm (83) u. a. werden unter geeigneten Bedingungen lokale Teile eines Organismus gegenüber einem fremden Eiweiß überempfindlich, während der übrige Organismus an dieser lokalen Reaktion kaum oder gar nicht teilnimmt. Am bekanntesten ist diese Erscheinung bei den Idiosynkrasien, bei welchen die Ueberempfindlichkeit nur an bestimmten Stellen des Integumentes (Urticaria u. a.) auftritt oder als Spasmen nur an der glatten Muskulatur des Bronchialbaumes klinisch manifest wird. Bei den bakteriellen Allergien, bei denen es sich um lokale entzündliche Ueberempfindlichkeitsercheinungen handelt, ist die vorwiegende Beteiligung eines einzelnen Gewebssystems (Gewebs-Stützgewebsapparat) ebenfalls deutlich. Selbst bei der chronischen bakteriellen Allergie wird häufig nur ein Gewebssystem von der haematogenen Aussaat betroffen, und zwar auch dann, wenn der Erreger von vornherein keine Gewebsspezifität besitzt. Die Erklärung dieser Tatsachen gibt die elektive Sensibilisation. Dabei ist wichtig, daß es sich nur um ein quantitatives Moment handelt. Sehr häufig kommt es bei ungenügender Antigenzufuhr gar nicht zur Mitbeteiligung des ganzen Gewebssystems, während andererseits bei massiver Antigenüberschwemmung des Organismus die elektive Sensibilisation durchbrochen wird (Riehm 83). Durch die lokale Ueberbelastung zahlreicher Zellen mit einer relativ großen Antigenmenge muß sich die Leistung dieser Zellen, Antikörper abzustößen, sehr bald erschöpfen. Dadurch kann der Ueberschuß an Anaphylaktogen sehr bald mit den sessilen, nicht mehr abstoßbaren Antikörpern in Verbindung treten, woraus sich die anaphylaktische Entzündung entwickelt. Die lokale Ueberbelastung ist umso größer, je weniger Zellen von dem gegebenen Anaphylaktogenquantum betroffen werden. Ist daher die Antigenmenge gering, so bleibt die anaphylaktische Entzündung auf die Stelle der Antigenzufuhr beschränkt. Bei größerer Antigenmenge breitet sich die Entzündung im Sinne der elektiven Sensibilisation weiter aus, da es sich dabei um eine gewisse Insuffizienz des ganzen betroffenen Gewebes handelt, Antikörper in

den Kreislauf abzustoßen und sich dadurch vor der Antigeninvasion zu schützen. Untersuchungen von Riehm (82) zeigen, wie auch an Stellen einer unspezifischen Schädigung lokale anaphylaktische Erscheinungen entstehen können. Durch eine unspezifische Schädigung (Trauma) wird die immunbiologische Funktion des betreffenden Gewebes auch im Hinblick auf den Antikörpermechanismus beeinträchtigt, sodaß eine gleichzeitige Anaphylaktogenaemie an dieser Stelle zu einer Ablagerung von Anaphylaktogen führt. Damit ist diese Stelle bei weiteren Anaphylaktogenschüben in ihrer Fähigkeit Antikörper abzustoßen beeinträchtigt und nimmt zuerst an der anaphylaktischen Entzündung teil.

Nach den heutigen Kenntnissen beruht die Allergie auf einer Antigen-Antikörperreaktion, die sich in den Zellen abspielt. Weder das Antigen noch der Antikörper an und für sich bilden das giftige Agens, sondern erst die Vereinigung beider ist Anlaß der klinischen Reaktionen. Wie die Antigen-Antikörperreaktion im Einzelnen den anaphylaktischen Schock herbeiführt, ist bis heute nicht genau bekannt. Die Erscheinungen, wonach durch verschiedene physikalische und chemische Einwirkungen der anaphylaktische Schock zeitlich ausgeschaltet oder abgeschwächt werden kann, deuten auf den physikalisch-chemischen Ursprung des Schockmechanismus hin. Die angeführten Maßnahmen vermögen wohl das Auftreten des Schockes, nicht aber die Antigen-Antikörperreaktion zu verhindern, denn nachdem ihre Wirkung vorüber ist, kann der anaphylaktische Schock wieder auftreten.

Die von R i c h e t (zit. nach Lombard 65) aufgestellte chemische Theorie dieses Vorganges, gemäß welcher die Anaphylaxie als das Ergebnis einer durch die Vereinigung von Antigen und Antikörper entstandenen Noxe „Anaphylatoxin“ erklärt wird, wurde wieder verlassen. D a l e und K e l l a w a y (zit. nach Urbach und Gottlieb 95) sehen den Beweis darin, daß der isolierte Uterus eines sensibilisierten Meerschweinchens in einem genügend freie Antikörper enthaltendem Bade, auf die Zugabe einer dem Antikörpergehalt entsprechenden Menge Antigen keine Kontraktion ausführt. Durch die sich unter diesen Bedingungen außerhalb der Zellen abspielenden Antigen-Antikörperreaktion

ist demzufolge keine zellreizende Noxe entstanden, die eine Kontraktion herbeigeführt haben würde. Im Gegensatz dazu schreibt *Frei* (33), daß dieses Gift auch in vitro entstehe, wenn man das Serum eines vorbehandelten Tieres mit dem Antigen digeriere und das Gemisch einem normalen Tier injiziere.

Großes Interesse erregte die von *Dale* und *Laidlaw* 1910 und später von *Lewis* (zit. nach *Ley* 64) verfochtene Theorie, wonach die Antigen-Antikörperreaktion eine Absonderung von Histamin oder histaminähnlicher Substanzen (H-Substanzen) aus dem Zellverband bewirke, welche Substanzen für die Auslösung allergischer Symptome verantwortlich sein sollen.

Das Histamin, 1909 von *Berger* und *Dale* in Roggenkörnern entdeckt, ist ein normaler Bestandteil fast aller Säugetiergewebe (*Best, Dale, Dudley* und *Thorpe*), des Blutes, der Leukozyten und eosinophilen Granulozyten (*Bar-soum* und *Gaddum*, alle zit. nach *Augustinus* 10). Seine Menge variiert in jedem Organ und ist in der Lunge, Niere und Leber am höchsten. Ebenso wie eine ständige Produktion — der arbeitende Muskel produziert Histamin, welches die Kapillaren erweitert — findet auch ein steter Abbau durch die Histaminase statt.

Untersuchungen von *Code, Rocha e Silva* und *Dragstedt* (zit. nach *Urbach* und *Gottlieb* 95) zeigen, daß das Histamin mit dem Phänomen der Allergie eng verknüpft ist. Verschiedene Autoren glaubten beweisen zu können, es werden bei der Antigen-Antikörperreaktion in ihrer Wirkung histaminähnliche Substanzen (H-Substanzen) frei. Untersuchungen der aus isolierten Lungen sensibilisierter Meerschweinchen abströmenden Flüssigkeit ergaben den Uebertritt einer histaminähnlichen Substanz in die Durchströmungsflüssigkeit während des Schockes (*De Burgh, Peat* und *Schild* 17). Aus Bestimmungen der Histaminkonzentration im Blut (*Dragstedt* und *Meat* 25) und der Leber (*Ojers, Gaylord, Holmes* und *Dragstedt* 77) während des Schockes schließen diese Autoren, daß die Gefäßreaktionen und der Tod beim Schock des Hundes auf Histamin zurückzuführen ist. *Dragstedt, Gebauer-Tulnegg, Bartosch, Feldberg* und *Nagel* (zit. nach *Beck* 11) wiesen den Stoff, der

bei der Antigen-Antikörperreaktion in der Leber des Hundes entsteht und dessen gleiche Wirkung wie Histamin nach. Der Mechanismus der Histaminausschüttung ist bis heute noch nicht bekannt und die Meinungen über die Rolle des Histamins bei den allergischen Reaktionen und was von den klinischen Symptomen ihm direkt zuzuschreiben ist, gehen noch sehr auseinander. Nach Heim (zit. nach Stünzi 92) wird durch die Antigen-Antikörperreaktion die Permeabilität der Zellgrenzen herabgesetzt und damit eine Steigerung der Acetylcholinwirkung herbeigeführt, die auf dem Wege des parasympathischen Nervensystems die allergischen Symptome hervorruft. Obwohl viele Argumente für die Histamintheorie sprechen, scheint es aber, daß dennoch nicht alle allergischen Erscheinungen durch das Freiwerden von Histamin oder histaminähnlichen Substanzen in den Geweben hervorgerufen werden. Das Auftreten von Krankheitserscheinungen bei lokaler Applikation des Antigens kann durch Histamin, wie Berger und Lang (13) zeigen, nur sehr mangelhaft nachgeahmt werden. Zwei wichtige Symptome des anaphylaktischen Schockes, die Senkung der Körpertemperatur und die Verlängerung der Blutgerinnungszeit werden im Histaminschock vermißt. Im Gegensatz dazu beobachtete Pompe (81) in seinen Versuchen bei Hunden nach Histaminapplikation ebenfalls einen mehrere Stunden anhaltenden Temperaturabfall. Das Fehlen einer Parallelität zwischen dem Grad der Wirkung verschiedener Imminokörper auf die Kontraktion durch Histamin einerseits und die anaphylaktische Reaktion andererseits, sowie die Erschütterung der Theorie über die Spezifität der Imminokörper, die „Histaminkontraktion“ spezifisch zu hemmen, ergibt, daß eine Hemmung der anaphylaktischen Reaktion durch Imminokörper nicht mehr als Beweis für die alleinige Histamintheorie der Anaphylaxie herangezogen werden darf (Vollenweider (99)). Diese und andere Ergebnisse scheinen darauf hinzuweisen, daß während des anaphylaktischen Schockes noch andere Substanzen als Histamin frei werden. Die Tatsache, daß alle allergischen Erscheinungen durch eine Reizung des parasympathischen Systems mit Acetylcholin erzeugt werden können, veranlaßte in neuerer Zeit mehrere Forscher zur Annahme, die chemische Substanz, die die Anaphylaxie oder die Allergie hervorruft, sei Ace-

tylcholin (Campell, Nicolle, Nakamura und Danielopolu zit. nach Dainow 20; Went, Code u. a. zit. nach Urbach und Gottlieb 95) oder es gehe der Freiwerdung von Histamin voraus.

Im Gegensatz dazu zeigt Ambrus (7), daß Histamin sowohl den Serum-Plasma- und Erythrocyten-Kaliumgehalt erhöht, als auch den Acetylcholin- und Adenosingehalt des Blutes steigert. Beide Erscheinungen können durch Pyribenzamin verhindert werden. Es scheint daher sehr wahrscheinlich, daß im anaphylaktischen Schock ein Teil der nicht histaminartigen „Schocksubstanzen“ erst durch Histamin frei gemacht wird.

Die wechselseitigen Beziehungen dieser Substanzen stellen ein sehr kompliziertes Gefüge gegenseitiger Beeinflussung eines biochemischen, neurovegetativen und hormonalen Regulationsmechanismus dar, dessen Zusammenhänge noch nicht zu erkennen sind.

D. Die Desensibilisation und Desallergisation

Nachdem, wie heute allgemein angenommen wird, die allergischen Erscheinungen durch die Reaktion der zellständigen Antikörper mit dem betreffenden Antigen und hauptsächlich durch die darauffolgende Freiwerdung von Histamin und H-Substanzen bedingt sind, die humorale Reaktion der Antikörper aber vom Gewebe nicht beantwortet wird, ergeben sich zur Verminderung, bzw. Aufhebung der allergischen Ueberempfindlichkeit prinzipiell zwei Möglichkeiten (Urbach und Wolfram 96).

1. Durch Anreicherung der frei zirkulierenden Antikörper im Blut durch oftmals wiederholtes Einbringen in ihrer Konzentration langsam gesteigerter Mengen des spezifischen Antigens, ein Vorgang, der von Urbach und Wolfram (96), Urbach und Gottlieb (95) als Desensibilisation bezeichnet wird. Solange im Blut ein Ueberschuß an Antikörpern vorhanden ist, beantwortet der Organismus die Zufuhr erneuter Antigenmengen nicht, was dadurch erklärt werden kann, daß das Antigen sich im Blut vollständig mit den humoralen Antikörpern verbindet, und es so gar nicht mehr zu einer Antigen-Antikörperreaktion mit den festsitzenden, zellulären Antikörpern kommen kann. Diese Annahme erklärt auch, wie es bei klinisch vollständiger Unempfindlichkeit dennoch möglich ist, nach lokaler Antigenapplikation positive Lokalsymptome zu erhalten, und vor allem auch die Tatsache, daß nach Unterbruch der desensibilisierenden Antigenzufuhr der Organismus wieder überempfindlich erscheint. In den letzten Jahren sind allerdings eine ganze Reihe von Beweisen, die der obigen Theorie der Desensibilisation wider-

sprechen, entstanden. Morris (zit. nach Urbach und Gottlieb 95), zeigte, daß die Applikation zusätzlicher Antikörper bei einem bereits passiv sensibilisierten Meerschweinchen die Unempfindlichkeit gegen das spezifische Antigen nicht erhöhte.

2. Durch den Verbrauch der Gewebsantikörper bzw. Hemmung der spezifischen Antikörperproduktion, als deren Folge ein von außen neu herantretendes Antigen infolge Mangels an spezifischen Antikörpern keine Antigen-Antikörperreaktion eingehen kann. Maßnahmen, durch welche aktiv vom Organismus gebildete Antikörper, nach entsprechender Zufuhr von Antigen derart abgesättigt, oder auf andere Weise reaktionsunfähig gemacht werden, daß es zum Verlust der Gewebsantikörper, bzw. in der Folge zur Hemmung der spezifischen Antikörperproduktion kommt, bezeichnen Urbach und Wolfram (96) mit Desallergisation. Hierdurch wird der ganze Organismus oder die hauptsächlichsten Schockgewebe vor einer neuen Antigen-Antikörperreaktion geschützt.

Weiter erkennt man aus der Bestimmung des Antikörpergehaltes des Serums sensibilisierter und desensibilisierter Meerschweinchen, daß der Ausfall der Reaktionsfähigkeit Letzterer allein durch den Antikörperentzug nicht erklärt werden kann. Die neuerliche allergische Sensibilisation desensibilisierter Tiere zeigt aber, daß sie im Vergleich zu passiv sensibilisierten Tieren im Stande sind, die mehrfache Antigenmenge zu ertragen. Gleichzeitig gegen zwei oder mehrere Antigene sensibilisierte Tiere werden bei der Desensibilisation gegen eines dieser Antigene zugleich auch mehr oder weniger gegenüber den anderen Antigenen desensibilisiert. Untersuchungen von Urbach und Gottlieb (95) zeigen, daß es im Verlauf der Desensibilisationsbehandlung gewisse Phasen gibt, in denen die völlige Neutralisation der Antikörper anzunehmen ist. Den Ausfall der Reaktion im Schultz-Dale-Test nehmen diese Autoren als sichtbaren Hinweis für diese Tatsache hin.

E. Allergie und Entzündung

Es darf die Tatsache nicht übersehen werden, daß die allergische Entzündung im reichen Formenkreis der Allergie ein Einzelphänomen ist. Die Allergie kennt keine pathognomische Gewebsreaktion, ihr Charakteristikum liegt in der allergischen Bedingtheit ihrer funktionellen und morphologischen Geschehnisse. Das Verbindende ist also die Pathogenese. Bei der normalen Entzündung liegt das Zentralproblem in der Verdauung, bei der allergischen Entzündung ist es in der Ueberempfindlichkeit zu suchen (K m e n t 53). Allergische Entzündungen zeichnen sich oft durch stürmischen Verlauf aus, man kann es aber nicht immer als verstärkte, hyperergische Lebensäußerung auffassen, denn die häufig bei allergischen Entzündungen auftretende Stase, Verquellung, Lyse der Gefäßwand, Nekrose u. s. w. sind keine Steigerungen von Lebensäußerungen, sondern schicksalhafte, physikalische oder chemische Vorgänge an den lebenden Zellen oder Geweben, bzw. der Zwischensubstanz. Die allergische Entzündung bringt kein neues Entzündungselement, sondern verläuft allgemein nur räumlich und zeitlich verstärkt in ihren Entzündungselementen (K m e n t 53). Das beinhaltet aber auch eine Intensitätszunahme der Entzündungselemente, die nicht als Reaktion aufzufassen sind, wie z. B. Wasserstoffionenkonzentration, osmotischer Druck u. a. Nachdem für das Zustandekommen der allergischen Reaktion oder Entzündung ein wesentlicher Faktor im Zusammentreffen des Antigens mit den spezifischen, sessilen Antikörpern besteht (B e r g e r und H a n s e n 12), so kommt der Gefäßpermeabilität bei intravenöser Antigeneinbringung we-

sentliche Bedeutung für den Bezirk der Antigen-Antikörperreaktion zu. In diesem Sinne kann eine banale Entzündung mit ihrer Steigerung der Gefäßpermeabilität im Entzündungsgebiet fast in lenkendem Sinne auf den allergischen Prozeß wirken. V a u b e l (100) lokalisiert die allergische Entzündung durch Anwendung von Kälte in Gelenke und Muskeln, W a a l e r (zit. nach Berger und Hansen 12) lenkte das allergische Entzündungsgeschehen unter Gebrauch der Lufttrommel bei seinen Versuchstieren nach Herz und Lunge und ebenso bestimmte K n e p p e r (54) durch die verschiedensten Einrichtungen den Ort im Organismus, wo beim intravenös reinjizierten Versuchstier die allergisch entzündlichen Prozesse vorliegen.

Die nach dem Zusammentreffen Antigen-zellständiger Antikörper auftretende hyperergische Entzündung erreicht meist rasch und unter besonderer Stärke und häufiger Gewebsschädigung ihren Gipfelpunkt. Die allergisch hyperergische Entzündung spielt sich gerne an kleinen und kleinsten Gefäßen ab, die sich dabei leicht einstellende Gefäßwandschädigung erlaubt dann allgemein Mikroben leichter ins Gewebe auszutreten und dort gegebenenfalls ihre pathogene Wirkung zu entfalten. Im entzündeten Gewebsbezirk findet vielmals eine verstärkte Fixation von körperfremdem Eiweiß statt, worin ein wichtiges Faktum für das Zustandekommen lokaler, anaphylaktischer Erscheinungen in einem solchen Bezirk vorliegt, wie es am Ohr des Kaninchens von A u e r (9) beobachtet wurde. Der Einfluß und die Bedeutung der Entzündung, sowie die Anhäufung von Eiweißstoffen in diesem Gebiet wurde von S e e g a l und C a r r i e r - S e e g a l (91), sowie von R i e h m (82) im Verlaufe ihrer Arbeiten über die lokale Ueberempfindlichkeit des Kaninchenauges klar dargestellt. Die Tendenz der Antikörper, sich aus dem Blutkreislauf vermehrt im Entzündungsgebiet anzureichern wies schon F o x (29) nach.

In den Fällen der erworbenen Immunität wie der Ueberempfindlichkeit haben wir es nach der Ansicht von D o e r r (23) mit einer Antigen-Antikörperreaktion zu tun. Nur verläuft diese im ersten Fall ohne morphologische Veränderungen, während sie bei der allergischen Entzündung mit stärkeren örtlichen Schädigungen verläuft. R ö ß l e (85) sieht in beiden das Bestre-

ben des Organismus, seine Abwehreinrichtungen zur Giftbindung einzusetzen. Bei der Immunität gelingt dies ohne Schaden, im Falle der Hyperergie nur durch Gewebsofferung, und auch da nicht immer völlig.

Der Grundvorgang gegenüber der Zelle dürfte im Falle der banalen und allergischen Entzündung weitgehend gleich sein (K m e n t 53). Bei der gewöhnlichen Entzündung kommt es zur Zell- oder Gewebseinwirkung und es folgt eine Entzündungsursache. Daraus resultiert ein Zell- oder Gewebsschaden, das Freiwerden einer Reihe chemisch definierbarer Substanzen wie Histamin und H-Substanzen, Acetylcholin, Leukotaxin, Nekrosin, Pyrexin, Leukozytose- und Leukopeniefaktor u. a. Bei der Antigen-Antikörperreaktion kommt es anscheinend bei einem bestimmten Antigen-Antikörperverhältnis zu zytotoxischen Schädigungen (M a s u g i und S a t o 69) und daraus zur „Histaminentfesselung“, dem Freiwerden von H-Substanzen, Acetylcholin u. a. Somit treten zumindest das Histamin und die H-Substanzen und aller Wahrscheinlichkeit nach auch das Acetylcholin in beiden Entzündungsfällen auf. Bei der Betrachtung von Allergie und Entzündung sind auch die Reagine und Dereagine nach L e h n e r und R a j k a (63) zu berücksichtigen. Diese Autoren stellen sich die allergische Reaktion schematisch als das Zusammenspiel dieser Komponenten vor:

1. Das Allergen, 2. Die „entzündungsvermittelnde Substanz“, 3. Das Reagin (fördernd im Sinne eines Katalysators), oder das Dereagin (als Hemmsubstanz). Sollte nun eines Tages der Beweis erbracht werden, daß die „entzündungsvermittelnde“ Substanz dem Leukotaxin Menkin's (zit. nach Kment 53, Frei 31) entspricht, S c h m i d t (zit. nach Berger und Hansen 12) ist dieser Ansicht, dann wäre eine noch engere Beziehung zwischen Allergie und Entzündung aufgezeigt. Dazu kommt noch die Frage, welche Beziehungen zwischen Dereagin und Histaminase, bzw. Cholinesterase vorhanden sind. S t o r m v a n L e u w e n sowie K r e m e r (zit. nach Berger und Hansen 12) haben interessanterweise bei einem Individuum nach wiederholter Allergenzufuhr im Blute entzündungshemmende Stoffe festgestellt. A l b u s (5) ist der Ansicht, bei der allergischen Konstitution handle es sich um einen Mangel an Histaminasebildung, wodurch

es zu einem verlangsamten und ungenügenden Abbau des bei der Antigen-Antikörperreaktion entstehenden Histamins komme. Die Disposition zur allergischen Entzündung sieht Albus durch den größeren Histaminaseverbrauch gegeben und die Form und den Ort der Entzündung durch den lokalen Verbrauch mitbestimmt.

Die allergischen Entzündungsformen

Von den örtlichen allergischen Gewebsantworten interessieren uns hier weniger die Spasmen der extravaskulären, glatten Muskulatur, die Störungen der Vasomotoren und der Zirkulation oder der örtliche Gefäßchock. Sie sind alle mehr oder weniger funktionell und völlig reversibel, im Gegensatz zu der entzündlichen „Reaktion“ der allergischen Entzündung. Wird die allergische Entzündung allein abgeleitet aus vorher einsetzenden Spasmen und Ischaemien des Kreislaufes mit darauf folgender Dilatation der Gefäße, Hyperaemie und ansteigender Gefäßpermeabilität, dann dürfte dieses Bild nicht ganz der Wirklichkeit entsprechen. Bei den allergischen Entzündungen scheint bei intravenöser Antigenezufuhr besonders die Endothelzelle der Sitz primärer Prozesse zu sein, bei direkter Einbringung des Antigens wird der erste Reaktionsort in den Zellen des Bindegewebes zu suchen sein, unter rascher Mitbeteiligung der Kapillarendothelzellen, was bei der innigen Verflechtung von Stützgewebe und Gefäßsystem leicht zu verstehen ist. Bei der Wichtigkeit des Verhaltens der kleinsten Gefäße beim Entzündungsvorgang ist die direkte Beobachtung dieser nach der Aufträufelung von Allergenen auf dünne Membranen von besonderer Bedeutung. Die engsten Gefäße erweitern sich ganz bedeutend und je nach Stärke und Dauer dieser Gefäßveränderungen (dabei ist nicht alles Reaktion, denn die Kapillaren sind zeitweise gelähmt) können wir folgende Prozesse auseinander halten:

- a) Es kommt nur zur kurzdauernden Kapillardilatation (Hyperaemie).
- b) Die Erweiterung der kleinsten Gefäße hält längere Zeit an (Erythem).

- c) Es kommt zum vermehrten Plasmaaustritt ins Bindegewebe (seröse Entzündung).
- d) Eine deutliche Leukozytenemigration ist erkennbar (leukozytäre Entzündung).
- e) In seltenen Fällen erfolgt der Austritt von roten Blutkörperchen (häorrhagische Entzündung).
- f) Es treten Nekrosen auf (nekrotisierende Entzündung).
- g) In chronischen Fällen kommt es zur Infiltration von Rundzellen (monozytäre und histiozytäre Entzündung).
- h) In bestimmten allergisch bakteriellen Prozessen bilden sich Zellknötchen (allergisches Granulom).

Die kennzeichnendste Phase der akuten allergischen Entzündung scheint die seröse Entzündung zu sein. Bei ihr handelt es sich nicht nur um eine verstärkte Flüssigkeitsansammlung im Gewebe, von viel größerer Bedeutung ist die daraus entstehende hydropisch-gallertige Verquellung des Bindegewebes. Diese Entzündung ist bei den verschiedensten Krankheiten an den unterschiedlichsten Organen und Körperregionen zu beobachten (Prurigo und Urticaria, Serumpolyarthritis, seröse Hepatitis, seröse Entzündungen der Herzklappen und Gefäße bei Rheuma). Eigenartig ist auch die Raschheit und die Menge des im verquollenen Bindegewebe ausfallenden Fibrins.

Die leukozytäre Entzündung schließt sich manchmal der serösen Entzündung an oder tritt selbständig auf. Die Leukozyten sind perivaskulär und diffus angeordnet. Häufig ist bei dieser Entzündungsform eine bedeutende Zunahme (bis zu 50 % gegen 3—5 % des normalen Blutes) der eosinophilen Leukozyten innerhalb der Blutgefäße und im Gewebe zu erkennen.

Die häorrhagische Entzündung kommt durch kleinere und größere Blutaustritte zustande, oder durch Auflösung in den Kapillärwänden. Allgemein sind aber häorrhagisch-allergische Entzündungen nicht so häufig (häorrhagisch-allergische Nephritis, Purpura rheumatica).

Unter den allergischen Entzündungen bewirkt die nekrotisierende Form den ausgeprägtesten Schaden. Das klassische Beispiel dafür ist das *Arthus*-Phänomen. Dabei stellt sich im Entzündungsgebiet eine anhaltende Zirkulationsstörung ein oder die exsudativ bedingten Gefäßdrosselungen führen zu ausge-

dehnten Nekrosen mit darauf folgender Sequestrierung. Oftmals ist diese Entzündungsform experimentell beim Serumversuch in der Haut zu beobachten, dann in der Gelenkfläche bei der chronischen Polyarthrit, und nicht so selten in den großen rheumatischen Verquellungsknoten der Haut.

Längere Zeit glaubte man aus dem raschen und stürmischen Verlauf der akuten allergischen Entzündung schließen zu dürfen, es gebe keine chronische Form. Es ist aber sichergestellt, daß auch akute allergische Entzündungen in chronische Formen übergehen können und auch von Beginn an bei der Allergie chronische Entzündungen vorkommen können. Bei Kaninchen kann man durch das sonst reizlos ertragene Pferdeserum bei einmaliger intraartikulärer Injektion eine allergische Arthritis erzeugen, die Jahre hindurch anhält (zit. nach Klinge 52). Unter fibrinoiden Verquellungserscheinungen der diffus entzündeten Synovialhaut wird der Knorpel schwerstens zerstört und es entwickelt sich langsam die fortschreitende Arthritis deformans. Hier ist die allergische Entzündung ein bedeutender Schaden, weil eine Injektion von Pferdeserum in das Gelenk eines normergischen Kaninchens von diesem reaktionslos ertragen wird und das Serum sehr bald resorbiert ist.

Die monozytär-histiozytäre Form wird allgemein als die chronische Form der allergischen Entzündung angesehen. Meistens geht sie aus der leukozytären Entzündung hervor, kann aber in manchen Fällen von Anfang an vorhanden sein (allergische Urticariaquaddeln mit überwiegend monozytärem Einschlag). Der Sensibilisationsgrad ist für die allergische Entzündungsform von Bedeutung, da z. B. ein durchschnittlich hoher Sensibilisationsgrad mehr eine leukozytäre Entzündung veranlaßt, die schwache Sensibilisation fast immer die Grundlage der monozytär-histiozytären Entzündung abgibt.

Das allergische Granulom ist eine herdförmige, allergische Entzündung, die sich durch typische Zellknötchen von bindegewebig-histiozytärem Aufbau manifestiert. In verschiedenem Ausmaß können sich Riesenzellen am Granulom beteiligen. Interessant ist, daß es durch das gelöste, diffuse Antigen, welches primär oftmals reizlos ist, zur Bildung gleichartiger Granulome kommt, wie wir sie bei nicht resorbierbaren Fremdkörpern und

den sog. spezifischen Entzündungen (Tuberkulose, Malleus, Lues u. a.) antreffen. Die allergische Umstimmung des tierischen Organismus ist nach R ö ß l e die Ursache für die verminderte Aufsaugung des Antigens und dies ist ein Mitfaktor für die Entstehung der Granulome (zit. nach Berger und Hansen 12). Nach der Ansicht dieses Forschers enthält jede granulierende Entzündung, inklusive der spezifischen Entzündungen, eine allergische Komponente.

Bedeutung hat bei den allergischen Entzündungen auch das allfällige narbige Endstadium, da dieses klinisch wie pathologisch-anatomisch einige Besonderheiten zeigt, und die in den allergischen Narben und Sklerosen lokalisiert bleibende allergische Ueberempfindlichkeit häufig die Ursache für Rückfälle in die entzündliche Primärkrankheit abgibt.

F. Die infektiöse Allergie

Obschon das Problem der infektiösen Allergie bereits eingehenden Studien unterworfen worden ist, ist der Einfluß von Bakterien, Vira und Pilzen als allergische Faktoren weniger gut bekannt. Daß allergische Vorgänge bei vielen Infektionskrankheiten eine Rolle spielen, liegt daran, daß die Erreger, sei es in lebendem, sei es in abgestorbenem Zustand, neben anderen Substanzen auch solche im infizierten Organismus freigegeben, die als Antigene wirksam sein können. Die Aufnahme von Toxinen der Parasiten durch das Wirtstier im Verlaufe einer Infektion ruft in den meisten Fällen eine natürliche Immunität, seltener eine Ueberempfindlichkeit hervor, die ihren Ausdruck immunbiologisch durch die Bildung von Antikörpern findet. Die in den Körperflüssigkeiten nachweisbaren Antikörper sind Antitoxine, Praezipitine, Agglutinine, Bakterizidine, Opsonine und Tropine. Die natürliche oder künstliche Immunität beruht keineswegs immer auf Antikörpern, da nicht jeder Mikroorganismus in jeder Tierart die Antikörperbildung in Gang setzt. Ein Tier kann außerdem gegen eine Infektionskrankheit immun sein, ohne gegen den Erreger gerichtete, nachweisbare Antikörper zu besitzen (Frei 35). Der Umfang auf den die klinischen Krankheitserscheinungen im Einzelnen bei den infektiösen und parasitären Allergien auf diesen Mechanismus zurückzuführen sind, ist nicht immer genau abzugrenzen. Die Entscheidung dieser Frage ist deshalb schwer, weil die infektiösen Antigene oft die Fähigkeit der Gewebsspezifität und der Vermehrung besitzen und oft an und für sich zelltoxische Agenzien sind. Die bakterielle Allergie

verläuft in drei Phasen. Bei jeder Infektion ist normalerweise die Zahl der Bakterien und damit die Antigenmenge äußerst gering. Sie würde weder zu einer hinreichenden Allergisierung, noch viel weniger zur Auslösung allergischer Erscheinungen ausreichen, wenn sich nicht die Bakterien in dem zunächst antikörperfreien und daher widerstandslosen Organismus unter Umständen sehr schnell vermehren könnten, wodurch auch die Antigenmenge ansteigt. Es nimmt aber auch die Antikörpermenge zu und so werden immer mehr bakterielle Antigene durch die zellulären Antikörper gebunden, wodurch allergisch entzündliche Erscheinungen hervorgerufen werden. Das Wachstum der Bakterien selbst und damit die Antigenmenge, die durch die Reaktion mit den Antikörpern die Krankheitserscheinungen mitauslöst, wird von der augenblicklich zur Verfügung stehenden Antikörpermenge beherrscht. In dieser Phase wird in der Regel die infektiöse Invasion durch Abtötung der Erreger überwunden, so daß allmählich auch die Antigenmenge wieder abnimmt und endlich nur noch Antikörper — Immunität — vorhanden sind. In diesem Falle fehlen klinische Erscheinungen und werden auch durch die bei einer Reinfektion in Betracht kommende Bakterienzahl nicht wieder ausgelöst, weil der relativ hohe Gehalt an Antikörpern die Antigenbildung verhindert. Der Ueberempfindlichkeitszustand bleibt auch im Immunitätsstadium mehr oder weniger erhalten, nur wird er klinisch nicht manifest, da durch die Behinderung des Bakterienwachstums die notwendigen Bakterienmengen nicht gebildet werden können. Bei den chronischen Infektionskrankheiten liegen die Verhältnisse etwas anders. Als klassisches Beispiel kann hier die Tuberkulose angeführt werden. Die Mikroorganismen werden auch dann, wenn der Organismus über große Antikörpermengen verfügt, nicht mit einem Male vernichtet, sondern können an bestimmten Stellen des Gewebes längere Zeit lebensfähig bleiben. Ein Ansteigen des Antikörpergehaltes verhindert daher die Vermehrung der Mikroorganismen, wodurch es langsam zu einem Absinken des Antigengehaltes kommt. Die allergisch entzündlichen Erscheinungen treten vorübergehend zurück und können auch durch geringe, bei der Reinfektion in Betracht kommende Bakterienmengen nicht ausgelöst werden. Es handelt sich also auch hier um eine Immunitätsphase. Wenn aber

aus irgend einem Grund der Antikörpertiter absinkt, beginnen sich die Mikroorganismen zu vermehren und können leichter metastasieren. Es folgt daraus ein Ansteigen der Antigenmenge, die auf endogenem Wege zum Wiederaufflackern der allergischen Entzündungserscheinungen führt, was sich klinisch als Rezidiv manifestiert. Dementsprechend können sich bei den chronischen bakteriellen Allergien unter Umständen Krankheits- und Immunitätsphase wechselweise ablösen. In der Regel genügt der Immunitätsgrad, um einer exogenen Reinfektion gewachsen zu sein, wenn sie nicht allzu massiv ist. Die Immunität ist aber allgemein zu schwach, um mit einer massiven endogenen Aussaat z. B. Abszeßeinbruch in die Blutbahn, fertig zu werden. Nach dem Gesagten kann die Tuberkulinreaktion als allergisches Phänomen aufgefaßt werden.

Ebenso wie die Mikroorganismen vermögen auch die Makro-Parasiten ihren Wirt zu sensibilisieren. Es ist aber auch hier schwer zu unterscheiden, welche Krankheitssymptome nur auf allergischer Grundlage entstehen und welche Erscheinungen auf unspezifische physikalische Wirkungen und toxische Produkte der Parasiten zurückzuführen sind.

G. Eigene Untersuchungen

Fast allgemein wird heute angenommen, daß beim Zustandekommen anaphylaktischer Erscheinungen das Histamin und die H-Substanzen eine wesentliche Rolle spielen. Allerdings scheint die Anaphylaxie nicht nur das Resultat einer einfachen Histaminintoxikation zu sein. Wahrscheinlicher ist die Auffassung, daß es im Verlaufe der anaphylaktischen Reaktionen zur Freigabe biologischer Substanzen verschiedener Art aus den Geweben kommt und diese Substanzen auf das autonome N. S. und die autonomen Erfolgsorgane einwirken. Diese Substanzen sind aber als Resultat und nicht als Ursache der Antigen-Antikörperreaktion anzusehen.

Es ist daher sehr naheliegend, wenn von verschiedenen Seiten versucht worden ist, Substanzen mit Antihistamineffekt zu finden, die das Histamin in seiner Wirkung neutralisieren.

B e s r e d k a (zit. nach Farmer 27) fand bereits im Jahre 1907 eine günstige, schockhemmende Wirkung von Urethan und Aether bei der schockauslösenden Reinjektion bei Meerschweinchen. L u m i è r e und M a l e s p i n e (66) zeigen, daß Magnesiumhyposulfit einen vollkommenen Schutz gegen den anaphylaktischen Schock bietet, wenn es der schockauslösenden Antigendosis beigelegt wird. Ähnliche Ergebnisse erhielt N i k o l a e f f (75) an Meerschweinchen mit Kongorot. E d l b a c h e r (zit. nach Payot 79) lenkte die Aufmerksamkeit auf die hemmende Wirkung gewisser natürlicher Amine auf die Histaminkontraktion des Meerschweinchenuterus. A c k e r m a n n und W a s m u t (zit. nach Vollenweider 99) erweiterten diese Ver-

suche und stellten eine Kontraktionshemmung der glatten Muskulatur durch Guanidinderivate und Polyamine fest. Staub und Bove (zit. nach Leya 64) wiesen gleichzeitig auf die Antihistaminwirkung gewisser synthetischer Amine hin. Sie haben die ersten hochwirksamen Antihistaminika beschrieben und weiter entwickelt. Das erste von ihnen gefundene Präparat, Thymoxyaethyldiaethylamin, hat aber seiner unerwünschten Nebenerscheinungen wegen keine klinische Bedeutung erhalten. Rosenthal und Braun (84) zeigten, wie mit dieser Substanz vorbehandelte Meerschweinchen 30 Min. später eine intracardiale Histaminjektion nur mit sehr geringen Krankheitserscheinungen beantworteten. Jadassohn und Fierz (zit. nach Brack 15) haben die Hemmung, der durch Histamin bewirkten Kontraktion und der anaphylaktischen Reaktion im Schultz-Dale'schen Versuch durch Iminokörper untersucht. Nach Halpern und Dainow (zit. nach Payot 79) scheint Nikotinsäureamid eine spezifische Anti-Histaminwirkung auszuüben. Wirkungen des Histamins können auch durch Adrenalin aufgehoben werden.

Seit 1939 unternahm Halpern die systematische Prüfung verschiedener Anti-Histaminkörper. Seine Untersuchungen führten zu den basischen Anilinderivaten. Im Jahre 1942 führte er das Dimethylaminoäthylbenzylamin — Antergan — in die Therapie ein. Im weiteren Verlauf der Forschung wurden durch verschiedene Autoren z. T. von der Struktur des Antergans, z. T. von völlig neuen chemischen Grundstrukturen ausgehend, neue Präparate wie Pyribenzamin, Neo-Antergan, Benadryl, Antistin u. a. gefunden. Allen ist die bedeutend größere Wirksamkeit eigen, als sie das Antergan besitzt.

Das Antistin, von Meier und Bucher (70) gefunden, gehört seiner Struktur nach in eine der Privin-Priscolreihe nahe verwandte Gruppe. Seine Giftigkeit, ebenso wie seine Kumulationsfähigkeit ist gering.

Giftigkeit von Antistin für das Kaninchen bei einmaliger Verabreichung:

i/v.		s/cut.	
dos. tox.	dos. let.	dos. tox.	dos. let.
min.	med.	min.	med.
0,005	0,030	0,050	0,2000

Versuche von Meier und Bucher (70) am isolierten Meer-schweinchendarm, an der isoliert durchströmten Hinterextremität und am Atmungsapparat zeigen den Histaminantagonismus sowohl bei lokaler, wie bei allgemeiner Anwendung spezifisch und von einer Größenordnung, wie sie bei hochspezifisch-antagonistischen Wirkungen — vergleichbar mit denen des autonomen Nervensystems — gefunden werden. Für die lokale Anwendung ist die geringe Reizwirkung von ausschlaggebender Bedeutung. Am isolierten Einzelorgan, wie auch am sensibilisierten Gesamtorganismus konnten Meier und Bucher (70) zeigen, daß sich auch anaphylaktische Erscheinungen beeinflussen lassen.

Da das Präparat nur eine geringe lokale Reizwirkung besitzt, schien es für Versuche am Kaninchenauge besonders geeignet.

Folgende Fragen wurden zu beantworten versucht:

1. Kann durch das Antihistaminikum Antistin eine anaphylaktische Entzündung am Auge des Kaninchens unterdrückt oder abgeschwächt werden?
2. Beruht die anaphylaktische Entzündung am Kaninchenauge vorwiegend auf der Wirkung des Histamins, oder spielen dabei noch andere Substanzen, die durch Antistin nicht beeinflußt werden, eine Rolle?

I. Versuchsmaterial und Versuchstechnik

1. Versuchsmaterial

An keinem anderen Organ des Körpers lassen sich die allergischen Phänomene so gut studieren wie am Auge. Hier sind wir

in der Lage, die experimentell hervorgerufene anaphylaktische Entzündung in Entstehung und Verlauf, wie auch deren bleibende Veränderungen zu beobachten.

Die Ueberprüfung experimenteller, anaphylaktischer Entzündungen am Tierauge stellt von vorneherein gewisse Anforderungen an die Versuchstiere. Ihre Anzahl darf nicht zu klein gewählt werden, damit das Wesentliche und Gemeinsame aus den Versuchsergebnissen herausgelesen werden kann. Andererseits dürfen die Augen nicht zu klein sein und die Versuchstiere selber den häufig erforderlichen Kontrollen keine besonderen Schwierigkeiten entgegensetzen. Diese Ueberlegungen, wie auch die Tatsache, daß von vielen anderen Autoren das Kaninchen für anaphylaktische Versuche am Auge gewählt wurde, veranlaßten auch uns, dieses Tier für die Versuche zu verwenden, obwohl es viel leichter ist, bei Meerschweinchen eine Allergie hervorzurufen als bei Kaninchen. Aehnliche Versuche von Manning (67), Riehm (82, 83), Seegal (89), v. Szily (93), Kümell (58) und Krusius (57) ergaben zudem die Möglichkeit, mit unseren Resultaten Vergleiche anzustellen.

Bei unseren Versuchstieren handelte es sich um Kaninchen verschiedener Rassen, verschiedenen Alters und Geschlechts. Es wurden durchwegs mindestens 3 Monate alte Kaninchen verwendet und für jede Versuchsgruppe das Geschlecht der Tiere bestimmt, um eventuell davon abhängige Abweichungen der anaphylaktischen Reaktionen zu erkennen.

Der größte Teil der Versuche fiel in die Wintermonate. Es wurde auf gleichbleibende Fütterung der Tiere geachtet, die in sauberen, täglich gereinigten Ställen lebten. Klinisch zeigten die Tiere keinerlei Anzeichen einer bestehenden oder durchgemachten Krankheit. Insbesondere waren die Augen frei von pathologischen Veränderungen.

Sämtliche Versuchstiere wurden in 13 Gruppen von je 3 Tieren eingeteilt, wobei nach Möglichkeit Tiere gleicher Abstammung in dieselbe Gruppe kamen. Auf diese Weise wurde versucht, genetisch bedingte Faktoren auszuschalten, die eventuell Abweichungen der anaphylaktischen Reaktion innerhalb der gleichen Gruppe hätten hervorrufen können.

Die Gesamtzahl der für diese Arbeit verwendeten Versuchs-

tiere beträgt 39.*) Infolge unvorhergesehener Zwischenfälle bei den Hauptversuchen fallen die Resultate einiger Tiere aus. Da dieselben aber für die Auswertung der Vorversuche dennoch wertvolle Aufschlüsse liefern, werden sie zu den Vorversuchen gerechnet. Somit stehen für die Vorversuche die Resultate von 16, für die Hauptversuche diejenigen von 23 Versuchstieren zur Verfügung.

Die Vorversuche dienten zur Abklärung der Frage, welche Methode sich für die Erzeugung einer anaphylaktischen Augenentzündung am besten eignet. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse wurden später für die Durchführung der Hauptversuche begleitend. Es muß aber darauf hingewiesen werden, daß nicht alle Hauptversuche nach dem gleichen Schema durchgeführt wurden, da die Versuchsergebnisse durch gewisse Variationen der Versuchsanlage besonders in bezug auf den Antihistamin-Mechanismus besser analysiert werden sollten.

2. Versuchstechnik

Da nach J u n g h a n s (48) das Schweineserum für das Kaninchen ein primär-toxisches Antigen darstellt, verwendeten wir für die Versuche steriles Pferdeserum, welches jeweils vom veterinär-bakteriologischen Institut der Universität Zürich (Prof. E. Heß) in freundlicher Weise zur Verfügung gestellt wurde.

In der Absicht, die anaphylaktischen Entzündungserscheinungen zu mildern, abzukürzen oder gänzlich zu unterdrücken verwendeten wir Antistin Ciba in 5 %iger Lösung.

Vor jedem Eingriff wurden sämtliche Instrumente sterilisiert.

I n j e k t i o n s t e c h n i k

a) S u b s k l e r a l: Sobald die von einem Gehilfen ausgeführte Aether-Inhalationsnarkose so tief war, daß der Bulbus ohne Abwehrreaktion mit einer Pinzette an den skleralen Ansätzen der dorsalen Augenmuskeln fixiert werden konnte, wurde

*) Die Beschaffung der Versuchstiere wurde durch den Krauer-Fonds der veterinär-chirurgischen Klinik ermöglicht.

die Injektionsnadel 2—3 mm vom dorsalen Corneoskleralfalz entfernt an der Sklera angesetzt. Langsam und vorsichtig wurde der Druck auf die Injektionsnadel vergrößert, bis sie langsam in die Sklera einzudringen begann. Sobald der Gegendruck der in die Sklera eindringenden Kanüle nachließ, wurde dieselbe etwas zurückgezogen und das Serum deponiert. Durch sofortige Kontrolle der Einstichstelle und des Glaskörperraumes mit der Augenlampe ließ sich hier der subsklerale, z. T. sicher auch intrasklerale Sitz des gesetzten Depots kontrollieren. In den meisten Fällen konnte man sich über den richtigen Sitz des Depots an einer kaum angedeuteten Vorwölbung der Retina in den Glaskörperraum überzeugen.

b) **Intravenös:** Die intravenösen Injektionen wurden in die durch einen Gehilfen durch Reiben des Ohres dilatierten und nachher gestauten Venen des Ohres oder des Schenkels (*Vena saphena parva*) vorgenommen, wobei aber bei wiederholten intravenösen Injektionen jeweils eine neue Vene gewählt wurde. Diese Injektionen erfolgten anfänglich ebenfalls am narkotisierten Tier, wurden aber später unter Kälteanaesthesie der Injektionsstellen mit Kelen vorgenommen, was eine wesentliche Vereinfachung des Eingriffes bedeutete.

Im Folgenden sei ein „Standardversuch“, wie er im Wesentlichen stets durchgeführt wurde, wiedergegeben. Gewisse Variationen wurden vorgenommen, um während der Versuche neu aufgetretene Fragen abzuklären.

In den Hauptversuchen wurde ein Auge mit 0,1 ccm Pferdeserum subskleral nach der bereits angegebenen Technik sensibilisiert. Noch während der Narkose markierten wir das Tier mit einer Kontrollnummer am linken Ohr und brachten es in den Stall. Die Kontrollen erfolgten anfänglich alle 2—3 Stunden, um den Beginn einer auftretenden Reaktion zeitlich möglichst genau zu erfassen. Später wurde nur noch nach je 12 Stunden kontrolliert, da eine einmal in Gang gekommene Entzündung zeitlich geringeren Schwankungen unterworfen war.

Nach dem Abklingen einer eingetretenen Reaktion und nachdem die am Bulbus entstandenen Läsionen sich nicht mehr veränderten, wurde der lokale Sensibilitätszustand am vorbehandelten Auge durch eine intravenöse Reinjektion des gleichen Anti-

gens überprüft. Nach Angaben von V a l l e r y - R a d o t, P a - s t e u r (97) durfte angenommen werden, eine lokale Sensibilisation habe sich nach 7—11 Tagen vollzogen, um auf eine intravenöse Reinjektion des homologen Antigens anzusprechen. Je nach dem Befund des Auges wählten wir eine „Inkubationszeit“ von 11—36 Tagen, in einem Fall sogar von 111 Tagen und erhielten entgegen den Angaben von V a l l e r y - R a d o t, P a s t e u r (97) ein positives Resultat. Die bei der intravenösen Reinjektion applizierte Menge des Antigens (Pferdeserum) betrug 1—3 ccm. Die als Antwort der Reinjektion eintretende anaphylaktische Entzündung am Auge diente zur Kontrolle für die eingetretene Sensibilisation.

Nach dem Abklingen der akuten, anaphylaktischen Reizerscheinungen erfolgte die zweite intravenöse Reinjektion nach 15—28 Tagen, wobei die Antigenmenge von 0,5—2,0 ccm Pferdeserum variierte. Mit der Applikation von Antistin wurde jetzt versucht, den Ablauf der Reaktion in günstigem Sinne zu beeinflussen. Um die Wirkungsbedingungen des Antistins möglichst günstig zu gestalten, wurde die Applikation sowohl zeitlich in bezug auf die intravenöse Antigeninjektion, wie auch in bezug auf die Applikationsart geändert (i/v, s/c). Die pro Versuchstier injizierte Antistinmenge betrug 0,6—4,2 ccm. Die Beobachtungen der eintretenden Reaktion wurden wiederum in der bereits angegebenen Weise durchgeführt. Eine abermalige Wiederholung der anaphylaktischen Erscheinungen durch eine dritte intravenöse Injektion von 1—3 ccm desselben Antigens nach 9—20 Tagen ergab eine Nachkontrolle, die festzustellen hatte, ob das Ausbleiben der Reaktion bei der Anwendung von Antistin (II. Reinjektion) nicht zufällig, sondern auf die Wirkung des Antistins zurückzuführen war.

H. Besprechung der Versuche

I. Vorversuche

Die Vorversuche dienten dazu, abzuklären, welche Methode sich für die Erzeugung einer anaphylaktischen Augenentzündung am besten eignet.

Versuch 1.

Auf die subsklerale Injektion am linken Auge von 0,9%iger Kochsalzlösung in der Dosis von 0,1 ccm trat nach 3½ Stunden eine leichte Rötung der Injektionsstelle auf, die ungefähr 12 Stunden anhielt. Auf eine nachfolgende subconjunctivale Injektion von 0,1 ccm Pepton-Witte 4%ig in das gleiche Auge trat nach etwa 14 Stunden eine leichte Conjunctivitis auf, die 24 Stunden dauerte. Das rechte nicht behandelte Auge blieb unverändert. Ein Monat später führten 3,0 ccm Pepton-Witte 4%ig intravenös zu keiner Reaktion an den Augen.

Mit diesem Versuch sollte zunächst die Wirkung der subskleralen Injektion an und für sich dargetan werden, indem dazu die sonst vom Gewebe gut vertragene physiologische NaCl-Lösung verwendet wurde. Die dabei aufgetretene leichte Reaktion an der Injektionsstelle muß einerseits darauf zurückgeführt werden, daß die Injektion selbst als Trauma im Gewebe Stoffe freisetzt, die im Sinne einer geringgradigen Reizung wirken. Andererseits ist die 0,9%ige Kochsalzlösung nicht „physiologisch“, sondern höchstens isotonisch. Die subconjunctivale Injektion von Pepton-Witte löste eine leichte Conjunctivitis aus. Pepton-Witte ist ein Gemisch aus durch Hydrolyse erzeugten Eiweißabbaustoffen, mit dem es nach Manning (67) gelingt, eine fibrinöse Iridocyclitis zu erzeugen. Es sollte nach-

geprüft werden, ob sich Pepton-Witte ebenfalls für unsere Versuche eignet. Eine intravenöse Reinjektion führte zu keiner Reaktion an den Augen.

Versuch 2.

Bei diesem Versuchstier wurde die subsklerale Injektion der gleichen Menge 0,9%iger Kochsalzlösung ins rechte Auge ohne Reaktion vertragen. Dagegen resultierte aus einer Zerrung der Conjunctiva des linken Auges mit der Pinzette eine leichte Conjunctivitis nach etwa 3½ Stunden, die fast 3 Tage anhielt. Das starke mechanische Trauma mit Blutung am linken Auge führte zu einer erheblich länger dauernden Entzündung als die Injektion rechts. Nachdem beide Augen wieder ohne Reaktion waren, erhielt das rechte, mit Kochsalzlösung reaktionslos vorbehandelte Auge 0,1 ccm Pepton-Witte 4%ig subskleral und das mechanisch geschädigte Auge wurde nochmals in der gleichen Weise traumatisch gereizt. Das injizierte rechte Auge zeigte nach 14 Stunden eine eitrige Conjunctivitis mit Fibrinausscheidungen im Augennern, Reizerscheinungen, die während 36 Stunden zu beobachten waren. Während einer Woche waren dann keine entzündlichen Erscheinungen mehr festzustellen, bis abermals eine leichte, eintägige Conjunctivitis auftrat. Das linke Auge zeigte nach dem zweiten Trauma keine Reaktion. Anscheinend war der Reiz zu gering, um entzündliche Erscheinungen auszulösen. Ein Monat später wurden 3,0 ccm einer 4%igen Witte-Peptonlösung intravenös injiziert, worauf das mit Pepton vorbehandelte Auge nach 16 Stunden mit einer Rötung der Conjunctiva und leichter episkleraler Gefäßinjektion reagierte. Die entzündliche Rötung hielt 4 Tage an, die episklerale Injektion der Gefäße blieb aber 1½ Monate bestehen. Die bleibenden Veränderungen bestanden in Pupillenstarre und grau geflecktem Augenhintergrund. Das traumatisch geschädigte Auge reagierte abermals nicht.

Dieser Versuch zeigte, daß die subsklerale Injektion von physiologischer Na CL-Lösung keine Reaktion, ein genügend starkes Trauma der Conjunctiva eine Entzündung der Bindehaut hervorrufen kann.

Die subsklerale Injektion von Pepton-Witte wurde mit einer Iritis fibrinosa beantwortet und auf die intravenöse Reinjektion des Peptons reagierte nur das mit diesem Eiweiß vorbehandelte Auge.

Versuch 3.

In das linke Auge wurde 0,1 ccm Pepton-Witte 2%ig subskleral injiziert und nach 16 Stunden eine leichte, 10 Stunden dauernde Conjunctivitis, jedoch keine Iritis beobachtet. 26 Tage nach dem Abklingen der entzündlichen Erscheinungen erhielt das gleiche Auge noch einmal 0,08 ccm Pepton-Witte

4%ig subskleral injiziert. Erst nach 38 Stunden kam es zu einer eitrig-serösen Conjunctivitis mit geringgradiger Fibrinausscheidung an der Iris. Die akute Entzündung hielt ungefähr 24 Stunden an. 58 Tage nach der ersten, respektive 24 Tage nach der zweiten subskleralen Injektion wurden 3,0 ccm Pepton-Witte 4%ig in die Blutbahn gegeben. Darauf zeigte das mit dem gleichen Antigen vorbehandelte Auge nach 16 Stunden eine Rötung der Conjunctiva, die einen Tag dauerte und eine episklerale Gefäßinjektion in der Dauer von 11 Tagen. Das rechte Auge blieb reaktionslos.

Das subskleral mit Pepton-Witte sensibilisierte Auge reagierte auf eine zweite subsklerale Injektion deutlich mit einer Entzündung der mittleren Augenhaut, während die intravenöse Reinjektion nur eine episklerale Gefäßinjektion erzeugte. Die örtliche Reinjektion war also in ihrer Auswirkung stärker.

Versuch 4.

Dieses Kaninchen reagierte auf eine subsklerale Injektion von 0,1 ccm Pepton-Witte 4%ig am linken Auge ohne entzündliche Erscheinungen. Nur an der Einstichstelle wurden die Gefäße leicht und vorübergehend injiziert. Obwohl die Antigenkonzentration gegenüber Versuch 3 verdoppelt wurde, kam es hier nicht zur Entzündung im Augeninnern. Nach 16 Tagen wurde die gleiche Menge desselben Antigens in derselben Konzentration nochmals subskleral am gleichen Auge gespritzt und dabei die Conjunctiva gezerzt. 14 Stunden später entwickelte sich eine hochgradige Conjunctivitis mit wenig fadenziehendem Exsudat auf der Iris. Die Entzündung hielt 5 Tage an, worauf sich die Fibrinablagerungen auf der Iris zu resorbieren begannen. Das unbehandelte rechte Auge blieb normal. Nach 18 Tagen erzeugten 3,0 ccm Pepton-Witte 4%ig intravenös gegeben nach 16 Stunden eine Rötung der Conjunctiva mit episkleraler Gefäßinjektion. Der ganze Prozeß hielt 24 Stunden an und führte zur Erblindung des Tieres mit folgendem Augenbefund: Pupillenstarre, Augenhintergrund diffus grau. Das unbehandelte rechte Auge blieb reaktionslos.

Wie in Versuch 3 reagierte auch hier das sensibilisierte Auge auf die zweite subsklerale Injektion bedeutend stärker als auf die intravenöse Verabreichung des Eiweißes.

Versuch 5.

Einem Kaninchen wurden rechts 0,3 ccm Pferdeserum subskleral gespritzt. Das Auge beantwortete diese Behandlung 10 Tage später mit einer fibrinösen Iridocyclitis. 35 Tage später erfolgte am gleichen Auge die subconjunctivale Applikation von Pferdeserum. Schon nach 1 Stunde zeigte sich an diesem Auge eine leichte Injektion der Skleragefäße mit schwachem Fibrinschleier an Linse und Pupillaröffnung. Nach 3 Tagen erreichte die Gefäß-

injektion der Cornea ihren Höhepunkt, um im weiteren Verlaufe einer Woche wieder langsam abzuklingen. Zugleich setzte am gleichen Auge eine eitrige Conjunctivitis ein, die ebenfalls langsam ausheilte. Eine am linken, unvorbehandelten Auge 10 Tage nach der Behandlung des rechten Auges auftretende leichte Conjunctivitis hielt nicht ganz 4 Tage an. Nachdem beide Augen während 12 Tagen keine pathologischen Veränderungen zeigten, wurden dem Kaninchen 2,5 ccm Pferdeserum subcutan gegeben. Noch am gleichen Tage nach 8 Stunden setzte am vorbehandelten Auge eine mittelgradige Conjunctivitis mit Tränenfluß ein. Dazu kamen die üblichen Symptome der episkleralen Gefäßinjektion mit Trübung der Cornea und zarten Fibrinausscheidungen an der Iris. Dieser Zustand hielt 3 Tage an, während das linke Auge nichts Abnormes zeigte. Darauf nahm die Conjunctivitis an Intensität ab und auch die anderen pathologischen Erscheinungen bildeten sich im Verlaufe von 3 Tagen zurück. Nachdem beide Augen während 5 Tagen keine entzündlichen Erscheinungen mehr aufwiesen, wurden nochmals 3,0 ccm Pferdeserum subcutan injiziert. Die Beobachtung erstreckte sich über 8 Tage, während denen beide Augen keine Reaktion zeigten. Die intravenöse Applikation von 3,0 ccm Pferdeserum rief hierauf nur eine ganz schwache Gefäßinjektion der Conjunctiven an beiden Augen hervor, die 24 Stunden später abgeklungen war.

In diesem Versuch wurde nun Pferdeserum verwendet, das eine Reihe von Eiweißkomponenten enthält (siehe S. 19, 20). Da im Serum das Fibrinogen fehlt, haben wir als Antigene nur mit den Albuminen und Globulinen, deren antigene Fähigkeiten scharf auseinander zu halten sind, zu rechnen.

Nach subsklärer Sensibilisation erfolgten eine subconjunctivale, zwei subcutane und eine intravenöse Injektion. Es entstand nur nach den zwei ersten Reinjektionen eine Iritis fibrinosa. Die zweite subcutane Injektion vermochte keine und die Intravenöse nur eine leichte und kurzdauernde Reaktion hervorzurufen. Nachdem das Auge auf die erste subcutane Injektion von Pferdeserum mit deutlichen Entzündungserscheinungen ansprach, mag das Ausbleiben einer Reaktion auf die wiederholte, gleiche Applikationsart vielleicht damit zusammenhängen, daß die Bildung von Antikörpern nicht ständig gleichmäßig erfolgt, oder daß nach der Auffassung von Dale und Hartley (21) die Antikörper gegen Albumine und Globuline zeitlich nacheinander gebildet werden.

Wie die spontan auftretenden, entzündlichen Erscheinungen am nicht behandelten linken Auge im Anschluß an die subconjunctivale Injektion von Pferdeserum am rechten Auge zu erklä-

ren sind, ist nicht einfach. Handelt es sich dabei um eine allergische Erscheinung oder sind sie die Folge von Entzündungsprodukten des anderen Auges? Aus den Arbeiten über die elektive Sensibilisation von Auge zu Auge (Riehm 83, Foß 28) wissen wir, daß mehrfach einseitig intraokulär vorbehandelte Kaninchen auch auf dem unvorbehandelten Auge mit Entzündungserscheinungen reagieren.

Versuch 6.

Das rechte Auge wurde mit 0,1 ccm Pferdeserum subskleral behandelt. Nach 14 Stunden ließ dasselbe eine, über einen Tag anhaltende Rötung der Conjunctiva erkennen. Erst später kam es zu einer leichten Fibrinausscheidung am Pupillarrand und zu einer geringgradigen Hornhauttrübung. Das linke Auge blieb ohne Reaktion. Nach 36 Tagen wurden 2,8 ccm Pferdeserum intravenös verabreicht und das vorbehandelte Auge reagierte schon nach 3 Stunden mit einer leichten Conjunctivitis und Corneatrübung. Die Entzündung hielt fast 9 Tage an, wobei sich Linsentrübung und Netzhautablösung entwickelten. Jeweils nach dem Abklingen der akuten Erscheinungen am Auge wurden die intravenösen Reinjektionen noch 8 mal wiederholt und jedes Mal stellte sich eine Iridocyclitis fibrinosa ein, die jedoch an Intensität abnahm. Die zahlreichen Entzündungsvorgänge führten unter Atrophie des Bulbus, vollständiger Zerstörung der Retina und gänzlicher Linsentrübung zur Erblindung des Tieres. Die letzte intravenöse Applikation beantwortete das Kaninchen mit einem leichten Schock.

Dieser Versuch erstreckte sich über eine Versuchsperiode von 189 Tagen mit 9 intravenösen Reinjektionen des gleichen Antigens. Es zeigte sich immer wieder das gleiche Entzündungsbild, das aber bei jeder Wiederholung an Intensität abnahm. Anscheinend kam es nicht mehr zur genügend intensiven Antigen-Antikörperwirkung an den Augen im Sinne der von Urbach und Wolfram (96) bezeichneten Desallergisation (siehe Seite 36). Der Versuch zeigte ferner, daß das Pferdeserum subskleral injiziert besser geeignet ist, Entzündungserscheinungen auszulösen als das Pepton-Witte und daß es möglich ist, durch immer wiederholte Reinjektionen Augenveränderungen in Form von Bulbusatrophie und totalem Linsenstar hervorzurufen.

Versuch 31.

Dieser Versuch bestätigte die vorherigen Befunde, daß Pferdeserum in einer Dosis von 0,1 ccm subskleral injiziert am

Kaninchenaugen Reizerscheinungen bis entzündliche Prozesse geringen Grades bewirkt. Das unbehandelte Auge blieb ohne pathologische Veränderungen. Bei der intravenösen Reinjektion von Pferdeserum in den üblichen Zeitintervallen reagierte das subskleral vorbehandelte Auge nur schwach.

Versuch 32.

Die subsklurale Behandlung des rechten Auges mit 0,1 ccm Pferdeserum bewirkte nur eine leichte Injektion der Einstichstelle. Ebenso antwortete das Auge auf die intravenöse Reinjektion von 0,1 ccm desselben Antigens mit nur sehr leichten Reizerscheinungen.

Dieser Versuch zeigte das Bild einer leichten Entzündung nach der erstmaligen subskluralen Verwendung von Pferdeserum ebenso wie bei der später folgenden intravenösen Reinjektion desselben Antigens. Obschon die Reaktion nur schwach in Erscheinung trat, war zu erkennen, daß durch eine erstmalige Injektion eine lokale Sensibilisation möglich war, die sich bei der Einbringung des gleichen Eiweißkörpers in die Blutbahn am Ort der Sensibilisation zu erkennen gab.

Versuch 33.

Dieser Versuch zeigte darin eine gewisse Besonderheit, daß sich schon nach 2½ Stunden nach der subskluralen Injektion von 0,1 ccm Pferdeserum eine leichte Rötung der Impfstelle einstellte, die sich innert 3 Tagen zu einer Conjunctivitis entwickelte mit Corneatrübung und den üblichen Fibrinausscheidungen an der Iris, die sich an- und abschwellend über 3 Wochen hingen. Das nicht behandelte Auge blieb ständig unverändert. Auf die 3 Wochen später intravenös applizierte Menge von nur 0,8 ccm Pferdeserum reagierte das Kaninchen mit einem schweren Schock, während beide Augen keine entzündlichen Erscheinungen erkennen ließen.

Das Pferdeserum ist somit bei subskluraler Anwendung in der Lage, auch bei einem nicht sensibilisierten Tier, das sich offenbar in einer bestimmten Reaktionslage befindet, primär länger dauernde, entzündliche Phänomene hervorzurufen. Daß das Versuchstier sich in einer besonderen Reaktionslage befand, ist daraus ersichtlich, daß es die später folgende intravenöse Injektion mit einem anaphylaktischen Schock beantwortete, obwohl die zur Verwendung gelangende Antigenmenge die übliche Dosis nicht erreichte.

Versuch 34.

In das rechte Auge wurde 0,1 ccm Pferdeserum subconjunctival, in das linke Auge die gleiche Menge desselben Antigens subskleral gegeben und nach 13 Stunden eine schwache Gefäßinjektion der Sklera bei beiden Augen beobachtet. 23 Tage später, nachdem schon lange keine akuten Erscheinungen mehr festzustellen waren, rief die intravenöse Einbringung von 1,0 ccm Pferdeserum nur am subskleral vorbehandelten Auge sehr leichte Symptome einer Entzündung hervor.

Dieser Versuch zeigte, analog Versuch 32, daß eine, einige Zeit nach der lokalen Sensibilisation in die Blutbahn gegebene Menge des gleichen Antigens am Ort der Sensibilisation Reizerscheinungen auszulösen vermochte. Zudem aber schien der subsklerale Applikationsmodus für eine Sensibilisation besser geeignet zu sein, da das subconjunctival behandelte Auge die Reinjektion nicht beantwortete (vergleiche auch Versuch 6).

Versuch 36, 38.

Die Tiere dieser Versuchsreihen zeigten nach subsklärer Vorbehandlung deutliche Entzündungserscheinungen in Form einer Conjunctivitis und Iridocyclitis. In Beantwortung einer intravenösen Reinjektion von 1,0 ccm Pferdeserum nach dem Abklingen der akuten Erscheinungen traten bei beiden Tieren am vorbehandelten Auge dieselben Symptome in gleicher Intensität wieder auf. Die hervorgerufenen Veränderungen waren so ausgeprägt, daß eine restitutio ad integrum nicht mehr erfolgen konnte. Beide Tiere erblindeten in der Folge an den behandelten Augen wegen vollständiger Zerstörung der Netzhaut.

Diese beiden Versuche zeigten einerseits deutlich, daß die subsklerale Injektion von Pferdeserum am nicht sensibilisierten Tier sehr intensive und deutliche Entzündungserscheinungen am Applikationsort auszulösen vermochte und andererseits die Reaktionslage eines Organes ganz im Sinne der lokalen Anaphylaxie zu beeinflussen imstande war.

Versuch 37.

Nebst einer sehr leichten und kurzdauernden Rötung der Einstichstelle vermochte die subsklerale Injektion von 1,0 ccm Pferdeserum keine Reizerscheinungen am Auge auszulösen. Die 33 Tage spätere intravenöse Behandlung mit 1,0 ccm des gleichen Antigens blieb ebenfalls erfolglos.

Wie in den beiden folgenden Versuchen blieb nach subsklärer Applikation von Pferdeserum das Auge reaktionslos, wobei

eine lokale Sensibilisation nicht stattfand, da die intravenöse Antigeninjektion unbeantwortet blieb.

Versuch 8.

Die subsklerale Injektion von 0,1 ccm Pferdeserum in das rechte Auge vermochte nebst einer leichten und kurzdauernden Injektion der Einstichstelle keine Reaktion am Auge auszulösen. Die intravenöse Injektion von 2,0 ccm Antistin 30 Tage später beantwortete das Kaninchen mit einem tödlichen, peripheren Kreislaufkollaps.

Versuch 8 zeigt zunächst, daß die subsklerale Injektion von Pferdeserum auch ohne lokale Reaktion am Applikationsort ertragen werden kann. Ob dennoch eine lokale Sensibilisation eingetreten war, konnte nicht abgeklärt werden, da die intravenöse Injektion von 2,0 ccm Antistin — die von Meier und Bucher gefundene Letaldosis beträgt $0,030 = 0,6$ ccm (siehe Seite 50) — zum Tode führte.

Versuch 21.

Das mit 0,1 ccm Pferdeserum subskleral behandelte rechte Auge reagierte nur mit einer leichten und kurzdauernden Injektion der Einstichstelle 10 Tage später ging das Tier während der intravenösen Injektion von 1,5 ccm Pferdeserum ein, ohne aber die typischen Erscheinungen eines anaphylaktischen Schockes gezeigt zu haben.

Wie in Versuch 8 vermag auch hier die subsklerale Injektion von Eiweiß mit Ausnahme von geringen, auf das mechanische Trauma zurückführenden Reizerscheinungen keine Lokalreaktion auszulösen. Bei der in Äthernarkose des Tieres durchgeführten Reinjektion desselben Antigens trat ohne die Erscheinungen eines anaphylaktischen Schockes der Tod des Versuchstieres ein.

Versuch 14.

Einige Stunden nach der subskleralen Injektion von 0,1 ccm Pferdeserum zeigten sich nur leichtgradige, lokale Reizerscheinungen an der Einstichstelle, die nach einigen Tagen wieder abgeklungen waren. 5 Tage nach Versuchsbeginn mußte das Tier wegen einer akuten gastroenteritis abgetan werden.

Das Auge ertrug die Applikation der gewohnten Antigenmenge ohne Reizerscheinungen, die auf Eiweiß oder dessen Abbauprodukte hätten zurückgeführt werden dürfen.

II. Die Hauptversuche

Versuch 7.

Am rechten Auge wurde 0,1 ccm 0,9%ige Kochsalzlösung subskleral gespritzt. Ein Monat später antworteten beide Augen auf die intravenöse Reinjektion von Pferdeserum nicht. Nach weiteren 18 Tagen erhielt das rechte Auge 0,1 ccm Pferdeserum subskleral. Schon 2 Stunden später hatte sich eine mittelgradige, serös-eitrige Conjunctivitis eingestellt, die fast 4 Tage lang anhielt. 5 Tage später, beide Augen waren wieder ohne Reizerscheinungen, wurden

1. 1,0 ccm Antistin intravenös und 15 Minuten später
2. 0,1 ccm Pferdeserum subskleral rechts gespritzt.

Schon nach 2 Stunden war an diesem Auge ein deutliches Lidoedem mit exsudativer Conjunctivitis festzustellen. Der ganze Entzündungsprozeß erstreckte sich auf ungefähr 5 Tage, während die Schwellung des oberen Lides noch über eine Woche bestehen blieb. Das ungespritzte linke Auge blieb stets reaktionslos. Die nochmalige intravenöse Verabreichung von 3,0 ccm Pferdeserum löste am rechten Auge nach nicht ganz 3 Stunden eine deutliche Gefäßinjektion und Rötung der Conjunctiva aus, die nach 4 Tagen wieder abgeklungen war.

Die subsklerale Injektion von isotonischer Kochsalzlösung wurde vom Auge, abgesehen von geringgradigen, traumatisch bedingten Reizerscheinungen, gut vertragen. Daß dabei keine spezifische Sensibilisation stattfand, bewies die ebenfalls reizlos ertragene Injektion von Pferdeserum in die Blutbahn. Dagegen trat die durch die vorhergehende intravenöse Antigenbehandlung erhöhte Entzündungsbereitschaft nach subskleraler Seruminjektion deutlich in Erscheinung. Das Antistin vermochte in diesem Versuch weder eine Wiederholung der anaphylaktischen Entzündungserscheinungen zu verhindern, noch die Intensität der akuten Prozesse zu beeinflussen.

Versuch 9.

Nach der subskleralen Injektion von Pferdeserum am rechten Auge trat nach 15 Stunden eine leichte Conjunctivitis für die Dauer von 11 Tagen auf. Die ein Monat später folgende intravenöse Injektion von 2,0 ccm Pferdeserum bewirkte nach 4½ Stunden am vorbehandelten Auge eine ganz leichte Conjunctivitis mit schwacher Hornhauttrübung, Erscheinungen, die nach einer Woche abgeklungen waren. Das nicht behandelte Auge blieb reaktionslos. Eine intracutane Injektion von 2,5 ccm Pferdeserum 44 Tage nach Versuchsbeginn hatte eine, nur einige Stunden dauernde, flüchtige Gefäßinjektion der Con-

junctiva zur Folge. An der Hautinjektionsstelle bildete sich das Arthus-Phänomen. Nach der intravenösen Applikation von 3,0 ccm Pferdeserum stellte sich nach 2 Stunden eine beidseitige leichte Gefäßinjektion der Conjunctiva für die Dauer von 6 Stunden ein. Eine, eine Woche später folgende Injektion von 0,1 ccm Pferdeserum subskleral in das bisher unbehandelte linke Auge bewirkte schon nach 4½ Stunden das Einsetzen einer deutlichen Lidschwellung mit einer leichten Conjunctivitis, die erst nach einer Woche abgeklungen war. Das rechte Auge ließ keine Veränderungen erkennen. 10 Tage nach dem Abklingen der Conjunctivitis links wurden injiziert:

1. 0,6 ccm Antistin intravenös und
2. 1,5 ccm Pferdeserum als Mischinjektion ebenfalls intravenös. Etwas mehr als 2 Stunden später war eine sehr leichte Injektion der Gefäße von Conjunctiva und Sklera zu beobachten.
3. 0,5 ccm Antistin intravenös 2½ Stunden nach der Mischinjektion. Das Kaninchen zeigte deutliche Atembeschwerden und wurde apathisch.
4. 1,0 ccm Antistin subcutan 5½ Stunden nach der Mischinjektion.

Die leichte Injektion der Gefäße von Conjunctiva und Sklera blieben, die Atmung des Kaninchens wurde angestrengt und stark schnüffelnd. Die Nasenschleimhaut war stark geschwollen, die linke Nasenöffnung dadurch fast ganz verlegt. Am nächsten Tag atmete das Tier wohl normal, war aber sehr apathisch und nahm kein Futter zu sich. Die Conjunctiven waren beidseitig leicht gerötet. Am Abend starb das Tier. Die vom Veterinär-pathologischen Institut der Universität Zürich (Prof. W. Frei) durchgeführte Sektion ergab folgenden Befund: Keine Erreger einer bakteriellen Seuche; mittelgradige, akute, katarrhalische Dünndarmentzündung (keine Coccidien); hochgradige Leberverfettung und stark parenchymatöse Degeneration.

Während in diesem Versuch die subsklerale Injektion von Pferdeserum fast reaktionslos ertragen wurde, trat nach der intravenösen Reinjektion desselben Antigens als Folge einer stattgefundenen lokalen Sensibilisation eine deutliche Reaktion auf. Die intracutane Applikation vermochte dagegen keine anaphylaktischen Erscheinungen am Auge hervorzurufen. Dagegen entwickelte sich als Ausdruck der veränderten Reaktionslage an der Injektionsstelle der Haut das Arthus-Phänomen. Die schwachen lokalen Entzündungsreaktionen bei einer weiteren intravenösen und später subskleralen Behandlung mit dem gleichen Antigen schienen auf eine Desensibilisation des Organismus hinzuweisen. Diese kann sehr wohl im Sinne von *Urbach und Wolfram* (96) durch die langsame Resorption des Fremdeiweißes bei der intracutanen Applikation erklärt werden. Trotz wiederholten Antistingingaben ließen sich nach erneuter intravenöser Antigen-

applikation leichte entzündliche Prozesse am zuletzt behandelten Auge nicht vermeiden. Wie weit und ob die Schwellung der Nasenschleimhaut mit der Antigen- bzw. Antistininjektion zusammenhängt, ist schwer zu beurteilen.

Versuch 10.

Die subsklerale Injektion von 0,1 ccm 0,9%iger Kochsalzlösung ließ nach 6 Stunden rechts eine leichte Gefäßinjektion an der Einstichstelle erkennen. Ein Monat später beantworteten beide Augen die intravenöse Injektion von 3,0 ccm Pferdeserum in keiner Weise. 12 Tage später erhielt das Kaninchen:

1. 1,0 ccm Antistin intravenös und 15 Minuten später
2. 0,1 ccm Pferdeserum subskleral rechts.

Schon eine Stunde später reagierte das rechte Auge mit einer mittelgradigen Conjunctivitis, die 3 Tage anhielt. Das linke Auge blieb normal. 12 Tage später zeigten beide Augen 3½ Stunden nach der intravenösen Injektion von 3,0 ccm Pferdeserum eine leichte Conjunctivitis, die nach 2 Tagen abgeklungen war. Nachdem beide Augen während mehreren Tagen reaktionslos geblieben waren, führte die subsklerale Reinjektion von 0,1 ccm Pferdeserum links schon 1½ Stunden später zu einer an- und abschwellenden, serofibrinösen Conjunctivitis mit Isoedem, Corneatrübung und fibrinösem Exsudat in der vorderen Augenkammer und im Glaskörperraum. Die entzündlichen Erscheinungen der Conjunctiva blieben 1 Woche lang bestehen, die übrigen pathologischen Befunde noch länger. Rechts waren keine Veränderungen vorhanden. 3 Monate nach Versuchsbeginn wurden verabreicht:

1. 0,6 ccm Antistin intravenös und
2. 1,5 ccm Pferdeserum intravenös zugleich.

Schon nach 15 Minuten setzte eine leichte, flüchtige Conjunctivitis mit leichtem Isoedem und episkleraler Injektion des linken Auges ein.

3. 0,6 ccm Antistin intravenös 2½ Stunden nach der ersten Antistingingabe. Ein merkbarer Einfluß auf die entzündlichen Vorgänge des linken Auges war nicht festzustellen.
4. 1,0 ccm Antistin subcutan 5 Stunden nach der ersten Antistininjektion.

Eine hemmende Wirkung war nicht zu erkennen, denn die entzündlichen Prozesse des linken Auges erstreckten sich über 3 Tage, während das rechte Auge keinerlei Reaktionen aufwies. Die nochmalige intravenöse Injektion von 1,5 ccm Pferdeserum löste 2½ Stunden nachher am linken Auge wieder eine sehr leichte Conjunctivitis mit den übrigen, üblichen entzündlichen Erscheinungen des Auges aus, die aber nur während 24 Stunden zu beobachten waren.

Während die subsklerale Gabe von isotonischer Kochsalzlösung wie in Versuch 7 nur traumatisch bedingte Reizerscheinungen auslöste, blieb die intravenöse Antigeninjektion, da eine spezifische Sensibilisation nicht stattgefunden haben konnte, un-

beantwortet. Die subsklerale Gabe von Pferdeserum rief nach Antistinapplikation nebst einer deutlichen rasch auftretenden Conjunctivitis keinen akuten Erscheinungen des übrigen Auges. Ebenso wurde eine abermalige intravenöse Serumbehandlung nur mit einer kurzdauernden, mittelgradigen Conjunctivitis beantwortet. Das rasche Auftreten schwerer fibrinöser Prozesse nach subskleraler Antigeninjektion, die der intravenösen Injektion folgte, dürfte in der vorhergehenden Sensibilisation des Organismus seine Erklärung finden. Im Weiteren hielt die Antistinbehandlung, die durch die gleichzeitig verabreichte Seruminjektion bedingte anaphylaktische Entzündung des sensibilisierten Auges nicht auf und vermochte auch deren Intensität nicht abzuschwächen.

Versuch 11.

Das rechte Auge erhielt 0,1 ccm Pferdeserum subskleral. Nach 4 Stunden war eine von der Injektionsstelle ausgehende Gefäßinjektion der Chorioidea sichtbar, die sich im Verlauf von 9 Tagen wieder zurückbildete. Ein Monat nach der Erstinjektion wurden verabreicht:

1. 0,9 ccm Antistin intravenös und
2. 3,0 ccm Pferdeserum gleichzeitig intravenös.

Beide Augen zeigten im Verlaufe von 11 Tagen keine entzündlichen Erscheinungen. Eine wiederholte intravenöse Injektion von 2,0 ccm Pferdeserum allein beantwortete das rechte Auge $4\frac{1}{4}$ Stunden später mit einer sehr flüchtigen Gefäßinjektion von Conjunctiva und Sklera für sehr kurze Zeit, worauf beide Augen während einem Monat reaktionslos blieben. Eine subsklerale Injektion von 0,1 ccm Pferdeserum in das bisher unbehandelte linke Auge führte $24\frac{1}{4}$ Stunden später zu einer starken Schwellung des oberen Lides mit einer leicht-mittelgradigen, serofibrinösen Conjunctivitis. Dazu kamen Corneatrübung, Irisoedem und Fibrinablagerungen in der vorderen Augenkammer und im Glaskörperraum. Die Entzündung der Lidbindehaut erstreckte sich über 6 Tage. Die übrigen pathologischen Prozesse hielten unter langsamer Rückbildung weiter an. Das rechte Auge war ständig o. B. 26 Tage nach der subskleralen Behandlung des linken Auges wurden gespritzt:

1. 0,6 ccm Antistin intravenös und
2. 1,5 ccm Pferdeserum unmittelbar folgend intravenös.

Nach 2 Stunden zeigte das linke Auge eine leichte conjunctivale und episklerale Gefäßinjektion, das rechte Auge eine leichte Injektion der episkleralen Gefäße.

3. 0,6 ccm Antistin intravenös $2\frac{1}{4}$ Stunden nach der Erstinjektion von Antistin.

Der Befund des linken Auges blieb derselbe, es stellte sich aber noch Tränenfluß ein. Das rechte Auge blieb dagegen o. B.

4. 1,0 ccm Antistin subcutan 4% Stunden nach der ersten Antistininjektion. Zu einer leichten, kurzdauernden, conjunctivalen und episkleralen Gefäßinjektion kam links leichte Fibrinausscheidung an der Iris und in die vordere Augenkammer hinein dazu, Veränderungen, deren Rückbildung sich nur langsam vollzog. Eine abermalige intravenöse Injektion von 1,5 ccm Pferdeserum nach dem Abklingen der akut entzündlichen Erscheinungen ließ dieselben Symptome in abgeschwächter Intensität wieder aufflackern und in der gewohnten Zeit abklingen.

Die subsklerale Sensibilisation bewirkte in diesem Versuch eine mehrere Tage sichtbare, deutliche Gefäßinjektion der Chorioidea. Während bei der gleichzeitigen intravenösen Injektion von Antistin und Pferdeserum keine Reizerscheinungen am Auge auftraten, vermochte eine spätere intravenöse Gabe desselben Antigens eine sehr flüchtige und schwache conjunctivale Gefäßinjektion hervorzurufen. Eine weitere subsklerale Behandlung des anderen Auges hatte die in Versuch 10 bereits erwähnten Erscheinungen zur Folge. Analog wie in Versuch 10 konnte eine Hemmung der Entzündungsprozesse an den sensibilisierten Augen durch das Antistin nicht beobachtet werden.

Versuch 12.

Die subsklerale Vorbehandlung des linken Auges mit Pferdeserum in der gewohnten Dosis führte zu den üblichen Entzündungserscheinungen am Auge. Sowohl das Auftreten als auch die Dauer der Entzündung bewegten sich im bisherigen Zeitrahmen. Die intravenöse Reinjektion von 3,0 ccm Pferdeserum bewirkte das bekannte Entzündungsbild mit den sich ständig wiederholenden Begleiterscheinungen. 50 Tage nach Versuchsbeginn und 20 Tage nach der intravenösen Reinjektion erfolgte bei vorher normalem beidseitigem Augenbefund die kurz aufeinander folgende Injektion von:

1. 1,2 ccm Antistin intravenös.
2. 2,5 ccm Pferdeserum intravenös 30 Minuten später.

In Beantwortung dieser Behandlung trat am linken Auge 3¼ Stunden später eine Conjunctivitis auf. Die Entzündung dauerte 9 Tage. Das rechte Auge blieb ohne Befund. Nach dem Abklingen der Reizerscheinungen bewirkte die intravenöse Applikation von 3,0 ccm Pferdeserum links innerhalb 3½ Stunden die Auslösung des üblichen Symptomenkomplexes für die Dauer von 5 Tagen, während das unbehandelte Auge keinerlei Reizerscheinungen aufwies. 2 Wochen später wurden injiziert:

1. 0,6 ccm Antistin intravenös und
2. 2,0 ccm Pferdeserum unmittelbar folgend intravenös.

Nach 2 Stunden kam es zu einer beidseitig episkleralen Gefäßinjektion mit Tränenfluß und leichtem Isoedem.

3. 0,5 ccm Antistin 2½ Stunden nach der ersten Antistininjektion. Das Tier zeigte vorerst eine leichte Excitation. Nach etwa 3 Stunden stellte sich am linken Auge ein leichtes Isoedem ein, während das rechte Auge o. B. blieb. Am nächsten Tag hatte sich links eine leichte bis mittelgradige Conjunctivitis mit Fibrinablagerungen in die vordere Augenkammer entwickelt. Diese Entzündungserscheinungen dauerten 5 Tage lang. 20 Tage nach der letzten Antistingabe erhielt das Kaninchen 1,0 ccm Pferdeserum intravenös und reagierte nach 3¼ Stunden mit leichten Entzündungserscheinungen des linken Auges.

Nach subsklaler Injektion von Fremdeiweiß trat eine leichte primär-anaphylaktische Entzündung auf. Die intravenöse Reinjektion der gleichen Eiweißkörper führte zu intensiven sekundär-anaphylaktischen Entzündungsbildern am sensibilisierten Auge. Eine vollständige Rückbildung der dabei entstandenen Veränderungen war nicht mehr möglich. Trotz gleichzeitiger Injektion von Antistin und Pferdeserum wickelten sich die gleichen Entzündungsvorgänge in derselben Weise wieder ab. Die Wiederholung der gleichen Versuchsanordnung, Antistin — Pferdeserum und später Pferdeserum allein, ergab ebenfalls keine entzündungshemmende Wirkung des Antihistaminikums.

Versuch 13.

Die subklale Injektion von 0,1 ccm Pferdeserum beantwortete das linke Auge mit einer leichten Rötung der Conjunctiva und leichter Schwellung des oberen Lides nach 4½ Stunden, Erscheinungen, die nur von kurzer Dauer waren. Die intravenöse Reinjektion von 3,0 ccm Pferdeserum bewirkte nur eine leichte, flüchtige Rötung der Conjunctiva mit schmaler, randständiger Corneatrübung. Eine subklale Gabe von 0,1 ccm Pferdeserum am rechten Auge löste eine sehr rasch auftretende, stark oedematöse Schwellung des oberen Lides mit leichter, diffuser Rötung der Conjunctiva in der Dauer von 5 Tagen aus. 41 Tage nach der subklalen Injektion von Pferdeserum am linken und 10 Tage nach derjenigen am rechten Auge wurde bei normalem Befund beider Augen injiziert:

1. 0,6 ccm Antistin intravenös, 20 Minuten später

2. 2,0 ccm Pferdeserum intravenös und

3. 0,5 ccm Antistin intravenös 2 Stunden nach der ersten Antistingabe.

Während 9 Tagen zeigten die Augen keine Entzündungserscheinungen, worauf 2,0 ccm Pferdeserum intravenös einen nach 3 Minuten tödlich endenden, anaphylaktischen Schock bewirkten.

Die subklale, sowie die später intravenöse Antigenbehandlung vermochten nur leichte Reizerscheinungen an der Conjunc-

tiva des behandelten Auges auszulösen. Eine wiederholte subsklerale Injektion von Pferdeserum hatte nebst einer leichten Conjunctivitis eine deutliche oedematöse Lidschwellung zur Folge. Im Anschluß an die Antigen-Antistininbehandlung blieben die Augen reaktionslos. Eine weitere intravenöse Antigengabe führte innerhalb 3 Minuten unter den typischen Symptomen eines anaphylaktischen Schockes zum Tode. Der Sektionsbefund des Veterinär-pathologischen Institutes der Universität Zürich (Prof. W. Frei) bestätigte diese Diagnose. Das Antistin scheint bei diesem Versuchstier die Entzündungsprozesse am Auge in hemmendem Sinne beeinflußt zu haben. Es darf allerdings nicht übersehen werden, daß das Pferdeserum im vorliegenden Fall an und für sich lokal nur schwache Reaktionen auszulösen vermochte.

Versuch 15.

Die subsklerale Vorbehandlung des linken Auges bewirkte das übliche Entzündungsbild, wobei der Verlauf von den bisherigen Beobachtungen in dem Sinne abwich, als die akuten Prozesse erst 8 Tage nach der Injektion einsetzten. Auf die intravenöse Reinjektion folgte die gewohnte Reaktion.

Fast 2 Monate nach der Erstinjektion und ungefähr 1 Monat nach der intravenösen Reinjektion wurden verabreicht:

1. 1,0 ccm Antistin subcutan.
2. 0,2 ccm Antistin intravenös 1 Stunde nach der ersten Antistininjektion.
3. 1,0 ccm Pferdeserum intravenös zusammen mit dem Antistin.
4. 1,0 ccm Antistin subcutan 4½ Stunden nach der ersten Antistingabe.
5. 1,0 ccm Antistin subcutan 12½ Stunden nach der ersten Antistingabe.

Während einer Beobachtungszeit von 12 Tagen traten keine entzündlichen Erscheinungen an den Augen auf. Nach dieser Zeit rief die intravenöse Injektion von 1,0 ccm Pferdeserum 2 Stunden später am linken Auge einer sehr leichten Conjunctivitis mit Tränenfluß und episklärer Gefäßinjektion. Dazu kam im Verlaufe von 5 Tagen noch eine sehr leichte Linsen- und Glaskörpertrübung. Das unvorbehandelte Auge blieb normal.

Die subsklerale und intravenöse Antigenbehandlung bewirkten das gewohnte Entzündungsbild des sensibilisierten Auges, wobei die akuten Prozesse nach der subskläreren Behandlung allerdings erst nach 8 Tagen einsetzten. Das Antistin hat in diesem Versuch die sonst nach der intravenösen Reinjektion von Pferdeserum auftretenden entzündlichen Prozesse am sensibilisierten Auge gehemmt, da im Anschluß an die intravenöse Kontrollinjek-

tion wieder akute, wenn auch nur leichte Reizerscheinungen am Auge beobachtet werden konnten.

Versuch 16.

3,0 ccm Pferdeserum intravenös vertrug das Versuchstier ohne jegliche Reaktion. 12 Tage darauf wurde am linken Auge mit einer Injektionsnadel ein, einer subskleralen Injektion analoges Trauma gesetzt. Nach 3 Stunden war außer einer sehr leichten Rötung der Einstichstelle nichts zu bemerken. Eine Woche später wurden in das gleiche Auge 0,1 ccm Antistin subskleral injiziert, worauf nach 4 Stunden eine leichte Conjunctivitis mit Fibrinausscheidungen im Glaskörperraum einsetzte. Das rechte Auge blieb normal. Nach dem Abklingen der akuten Erscheinungen beantwortete das rechte Auge die Injektion von 0,1 ccm Pferdeserum subskleral nach 2 Stunden mit deutlichen Erscheinungen einer Conjunctivitis, Corneatrübung und Fibrinausscheidungen im Augennern. Nach 23 Tagen waren diese akuten Erscheinungen abgeklungen. Die weitere Behandlung bestand in der Injektion von:

1. 1,0 ccm Antistin subcutan.
2. 0,2 ccm Antistin intravenös 1¼ Stunden nach der subcutanen Antistingabe.
3. 1,5 ccm Pferdeserum intravenös gleichzeitig.
Beide Augen reagierten mit einer mittelgradigen Conjunctivitis.
4. 1,0 ccm Antistin subcutan 4½ Stunden nach der ersten subcutanen Antistingabe.

Die Entzündungsprozesse beider Augen schritten mit gleicher Intensität weiter fort, wobei das rechte Auge schwerer in Mitleidenschaft gezogen wurde.

5. 1,0 ccm Antistin subcutan 12½ Stunden nach der ersten subcutanen Antistingabe.

Die Entzündungsprozesse beider Augen dauerten über 15 Tage. Nach dem Abklingen der akuten Erscheinungen bewirkte eine neuerliche Verabreichung von 1,5 ccm Pferdeserum ein erneutes Aufflammen der Entzündungsprozesse beider Augen nach wenigen Stunden, wobei aber das linke Auge nur kurze Zeit an der Entzündung teilnahm, während die Reizerscheinungen am rechten Auge sehr deutlich und lang anhielten.

Ein am Auge des intravenös sensibilisierten Organismus gesetztes Trauma ließ nur sehr leichte, traumatisch bedingte und kurz dauernde Reizerscheinungen auftreten. Die zeitlich auseinanderliegende subsklerale Behandlung des linken Auges mit Antistin und des rechten mit Pferdeserum wurde beidseitig mit einer fibrinösen Iridocyclitis beantwortet, wobei die Reaktion des mit Pferdeserum behandelten Auges sehr intensiv und langdauernd war und irreparable Läsionen hinterließ. Der Vergleich

mit der letzten intravenösen Kontrollinjektion ließ keine Hemmung der akuten Reaktionen durch das Antistin erkennen. Dagegen war im Anschluß an die intravenösen Antigeninjektionen stets eine leichte Mitreaktion auch des nicht mit Pferdeserum behandelten Auges zu beobachten.

Versuch 17.

3,0 ccm Pferdeserum intravenös wurden vom Versuchstier reaktionslos ertragen. Die 12 Tage später folgende subsklerale Injektion von 0,1 ccm isotonischer Kochsalzlösung hatte praktisch ebenfalls keine Reaktion zur Folge. Dagegen bewirkte die subsklerale Injektion von 0,1 ccm Pferdeserum eine 2 Stunden später beginnende, an Intensität zunehmende, mittelgradige Conjunctivitis mit deutlicher Corneatrübung und Fibrinausscheidungen an der Iris und im Augennern. Diese Reizerscheinungen dauerten 16 Tage lang. Das unbehandelte linke Auge blieb o. B. Nach dem Abklingen der entzündlichen Erscheinungen wurden gespritzt:

1. 1,0 ccm Antistin subcutan.
2. 0,2 ccm Antistin intravenös 1½ Stunden später.
3. 1,5 ccm Pferdeserum intravenös gleichzeitig.

Beide Augen zeigten eine mittelgradige Rötung der Conjunctiva und der Sklera.

4. 1,0 ccm Antistin subcutan 4½ Stunden nach der ersten subcutanen Antistingingabe.

Beide Augen reagierten mit einer nur leichten Conjunctivitis und episkleralen Gefäßinjektion.

5. 1,0 ccm Antistin 12½ Stunden nach der ersten subcutanen Antistingingabe.
- Das rechte Auge ließ eine leichte bis mittelgradige Conjunctivitis, vergesellschaftet mit dem übrigen Symptomenkomplex am Auge erkennen, während das linke Auge keine Reizerscheinungen mehr aufwies. Der Entzündungszustand des rechten Auges erstreckte sich auf 7 Tage. Die, eine Woche später folgende intravenöse Injektion von 1,5 ccm Pferdeserum ließ an beiden Augen, wohl in etwas wechselndem Ausmaß, die üblichen Entzündungsvorgänge wieder aufflackern.

Das Versuchstier ertrug eine intravenöse Gabe von Pferdeserum reaktionslos, während die subsklerale Injektion von isotonischer Kochsalzlösung leichte, diejenige von Pferdeserum schwere Entzündungserscheinungen der Conjunctiva, der Cornea und der Iris hervorrief. Die mehrmalige Verabreichung von Antistin, vor, mit und nach der intravenösen Antistingingabe vermochte im Vergleich mit den Erscheinungen nach der intravenösen Kontrollinjektion das Auftreten der Entzündung weder hin-

auszuschieben, noch deren Intensität zu beeinflussen. Das nur mit Kochsalzlösung behandelte Auge reagierte auf die später folgenden intravenösen Antigengaben ebenfalls mit leichten und sehr kurz dauernden Reizerscheinungen.

Versuch 18.

Die intravenöse Verabreichung von 3,0 ccm Pferdeserum blieb ohne Einfluß auf die Augen. Dagegen bewirkten 12 Tage später 0,1 ccm Antistin subskleral links nach $3\frac{1}{4}$ Stunden eine leichte Conjunctivitis mit Tränenfluß und Lidschwellung. Die Entzündung hielt ungefähr 5 Tage lang an. Nachdem die Augen während 7 Tagen ohne jegliche Reizerscheinungen blieben, wurde in das bisher noch nicht behandelte Auge 0,1 ccm Pferdeserum subskleral gespritzt. Schon 2 Stunden später waren die gewohnten Entzündungsbilder am Auge zu beobachten, die nach 6 Tagen wieder abgeklungen waren. Das linke Auge blieb normal. 17 Tage später wurden verabreicht:

1. 1,0 ccm Antistin subcutan.
2. 0,2 ccm Antistin intravenös $1\frac{3}{4}$ Stunden später.
3. 1,5 ccm Pferdeserum intravenös gleichzeitig.
 $1\frac{1}{4}$ Stunden später zeigte das rechte, sensibilisierte Auge eine leichte Rötung der Conjunctiva mit episklärer Gefäßinjektion. Das linke Auge reagierte mit einer leichten Conjunctivitis.
4. 1,0 ccm Antistin subcutan $4\frac{3}{4}$ Stunden nach der ersten subcutanen Antigengabe.
5. 1,0 ccm Antistin subcutan $12\frac{1}{2}$ Stunden nach der ersten subcutanen Antigengabe.

Das rechte Auge reagierte mit ganz leichten, flüchtigen Entzündungserscheinungen. Die 2 Wochen später erfolgende intravenöse Reinjektion von 1,5 ccm Pferdeserum ließ binnen 2 Stunden sehr leichte Entzündungsprozesse an beiden Augen während 2 Tagen aufflackern.

Die subsklurale Injektion von Antistin am intravenös sensibilisierten Organismus bewirkte, im Gegensatz zu Versuch 16 nur leichte Entzündungsprozesse am Auge, während die subsklurale Gabe von Pferdeserum am anderen Auge schwere akute Prozesse zur Folge hatte. Bei gleicher Antistinbehandlung wie in Versuch 16 und 17 konnte die anaphylaktische Entzündung wiederum nicht beeinflusst werden.

Versuch 19.

Auf 0,1 ccm Pferdeserum subskleral zeigten sich nach $3\frac{1}{4}$ Stunden die üblichen Entzündungsphänomene, die 8 Tage anhielten. 11 Tage nach dieser Vorbehandlung erfolgte die intravenöse Injektion von 3,0 ccm desselben Antigens. Nach $3\frac{1}{2}$ Stunden wurde eine leichte Conjunctivitis mit darauffolgender

innerer Fibrinausscheidung am sensibilisierten Auge festgestellt. Der akute Prozeß dauerte ungefähr 4 Tage. Das unbehandelte Auge blieb ohne Reaktion. 21 Tage nach dieser Reinjektion wurde verabreicht:

1. 0,7 ccm Antistin intravenös.
2. 2,0 ccm Pferdeserum intravenös gleichzeitig.
3. 0,5 ccm Antistin intravenös 1½ Stunden später.

Nebst leichtem Tränenfluß am vorbehandelten Auge zeigten sich während der folgenden 2 Monate an beiden Augen keine akuten Erscheinungen. Die nun folgende intravenöse Injektion von 1,0 ccm Pferdeserum vermochte weder rechts noch links akute Reizerscheinungen auszulösen.

Nach subsklaler Sensibilisation traten die gewohnten Entzündungserscheinungen ein, die auch durch die nachfolgende intravenöse Reinjektion des gleichen Antigens wieder aufflackerten. Es scheint dagegen, daß die zweimalige intravenöse, getrennte Antistingingabe von 0,7 ccm und 0,5 ccm die sonst üblichen Entzündungserscheinungen am sensibilisierten Auge hemmte. Dieser Befund entbehrt aber der Beweiskraft, weil die Entzündungssymptome auch nach der intravenösen Kontrollinjektion ausblieben.

Versuch 20.

Die gewohnte subklale und nachfolgende intravenöse Behandlung mit Pferdeserum bewirkte nur sehr leichte und flüchtige Entzündungssymptome. In Wiederholung der subklalen Behandlung am anderen Auge mit 1,0 ccm Pferdeserum trat nach 1¼ Stunden eine deutliche ödematöse Schwellung des oberen Lides ein. Diese war nach 4 Tagen wieder abgeklungen, ohne daß entzündliche Prozesse des inneren Auges aufgetreten wären. Die Gabe von

1. 0,6 ccm Antistin intravenös,
2. 1,5 ccm Pferdeserum intravenös 5 Minuten später und
3. 0,6 ccm Antistin intravenös 1½ Stunden später

vermochte nur sehr leichte und kurzdauernde entzündliche Erscheinungen des zuletzt sensibilisierten Auges hervorzurufen. Die nach 19 Tagen folgende Reinjektion von 1,0 ccm Pferdeserum wurde aber von den Augen kaum beantwortet.

Die subklale und später folgende intravenöse Antigenbehandlung zeigte nur leichte Symptome, wie auch eine weitere subklale Injektion desselben Antigens keine Entzündungserscheinungen des inneren Auges auszulösen vermochte. Die entzündungshemmende Wirkung des Antistins ist im vorliegenden Versuch ebenfalls in Frage gestellt, da einerseits die kombinierte Antigen-Antistinbehandlung und andererseits aber auch

die Kontrollinjektion am zuletzt sensibilisierten Auge in beiden Fällen nur leichte Reaktionen gleicher Intensität entstehen ließen.

Versuch 22.

Die subsklerale Vorbehandlung mit 0,1 ccm Pferdeserum beantwortete das Auge nach $4\frac{1}{4}$ Stunden mit einer leichten Conjunctivitis und später folgenden fibrinösen Iridocyclitis, Erscheinungen, die sich 3 Wochen später durch die intravenöse Reinjektion von 1,0 ccm Pferdeserum wiederholten, während das unvorbehandelte Auge keine Reaktionen erkennen ließ. Nach 2 Wochen waren keine akuten Entzündungsprozesse mehr festzustellen und es wurden verabfolgt:

1. 0,5 ccm Antistin intravenös.
2. 1,0 ccm Pferdeserum intravenös gleichzeitig.
3. 0,6 ccm Antistin intravenös $2\frac{1}{4}$ Stunden später.

Am rechten Auge war nur eine leichte Miosis zu bemerken.

4. 1,0 ccm Antistin subcutan $5\frac{1}{4}$ Stunden nach der ersten Antistingabe.

Etwa 13 Stunden nach der letzten Antistininjektion zeigte das rechte Auge eine beginnende Conjunctivitis mit episklärer Gefäßinjektion, beginnender Corneatrübung und späteren Gefäßeinwucherungen. Im Bulbusinnern wickelte sich eine fibrinöse Iridocyclitis ab. Die akut-entzündlichen Prozesse dauerten 5 Tage. 12 Tage später erfolgte die letzte, alleinige intravenöse Gabe von 1,0 ccm Pferdeserum. Sie bewirkte nach $1\frac{1}{2}$ Stunden eine leichte Conjunctivitis in Zusammenhang mit den üblichen Entzündungsbildern des sensibilisierten Auges während ungefähr 5 Tagen.

Das Auge beantwortete sowohl die subsklerale Sensibilisation als auch die intravenöse Reinjektion des Antigens mit den bekannten, typischen Erscheinungen einer fibrinösen Iridocyclitis. Die mehrmaligen parenteralen Antistingaben schienen die akuten Entzündungserscheinungen am sensibilisierten Auge im Anschluß an die intravenöse Reinjektion von Pferdeserum in ihrer Entwicklung zeitlich zu hemmen, während die Intensität der akuten Prozesse nicht beeinflusst wurde.

Versuch 23.

In diesem Falle, Vorbehandlung und Entzündungseffekt wie in Versuch 22, vermochte die Verabreichung von:

1. 0,5 ccm Antistin intravenös,
2. 1,0 ccm Pferdeserum intravenös gleichzeitig und
3. 0,6 ccm Antistin intravenös $2\frac{1}{4}$ Stunden später das Auftreten einer leichten Conjunctivitis mit episklärer Gefäßinjektion am vorbehandelten Auge ebensowenig zu verhindern wie

4. die subcutane Applikation von 1,0 ccm Antistin 5 Stunden später. Die akuten Entzündungsprozesse hielten 5 Tage an. Die letzte intravenöse Kontrollinjektion von 1,0 ccm Pferdeserum wirkte am sensibilisierten Auge in gewohnter Weise als Entzündungsreiz. Nach einigen Tagen setzte eine leichte, eitrige Exsudation ein, die das typische anaphylaktische Entzündungsbild überdeckte.

In diesem Falle, Vorbereitung und Reaktion wie in Versuch 22, vermochte das Antistin unter Berücksichtigung der accidentellen Sekundärinfektion bei der Kontrollinjektion die Entzündungsprozesse am sensibilisierten Auge weder hinauszuschieben noch zu hemmen.

Versuch 24.

Sowohl nach der subskleralen, als auch nach der intravenösen Behandlung wickelten sich die Entzündungserscheinungen wie in Versuch 22 ab. 5 Wochen nach Versuchsbeginn und 2 Wochen nach der intravenösen Reinjektion von Pferdeserum wurden injiziert:

1. 0,5 ccm Antistin intravenös.
2. 1,0 ccm Pferdeserum intravenös gleichzeitig.
Nach 1½ Stunden setzte am rechten, sensibilisierten Auge eine leichte Conjunctivitis mit episklärer Gefäßinjektion ein.
3. 0,6 ccm Antistin intravenös 2 Stunden nach der Erstinjektion.
4. 1,0 ccm Antistin subcutan 4½ Stunden nach der Erstinjektion.
Die leichte Conjunctivitis entwickelte sich weiter und es kamen Corneatrübungen und Fibrinausscheidungen im Augeninnern dazu.
5. 1,0 ccm Antistin subcutan 23 Stunden nach der Erstinjektion.

Der Entzündungsprozeß wurde nicht gehemmt und hielt über eine Woche an. Die abschließende intravenöse Kontrollinjektion von 1,0 ccm Pferdeserum bewirkte nach 2 Stunden eine vorerst deutliche, dann aber rasch abklingende Conjunctivitis.

Wie in der Mehrzahl der Versuche trat nach subsklär gesetztem Depot von Pferdeserum nach wenigen Stunden eine seröse Conjunctivitis auf. Erst nach ungefähr 48 Stunden kamen die Erscheinungen einer Iridocyclitis und Keratitis dazu. Während die Keratitis immer wieder zur Abheilung kam, blieben irreparable Veränderungen der Iridocyclitis zurück. Sie äußerten sich in Pupillenstarre und einer diffus grauen Auskleidung des Glaskörperraumes. Die intravenöse Reinjektion des gleichen Antigens ließ diese Erscheinungen wieder aufflackern, wobei sich

aber die Entwicklung der Entzündungserscheinungen schneller vollzog, sodaß bereits nach 24 Stunden der ganze Symptomenkomplex vollständig war. Die Gesamtmenge von 2,7 ccm Antistin in mehreren intravenösen und subcutanen Dosen, innerhalb eines Zeitraumes von 23 Stunden injiziert, vermochte den auf die intravenöse Injektion von 1,0 ccm Pferdeserum einsetzenden Entzündungsprozeß im Vergleich mit demjenigen nach der Kontrollinjektion in keiner Weise zu hemmen.

Versuch 25.

Das rechte Auge wurde mit 0,1 ccm Pferdeserum subskleral behandelt und zeigte eine kurz dauernde, traumatisch bedingte Rötung der Einstichstelle. Das linke Auge blieb ohne Befund. Auf die 13 Tage später folgende Reinjektion von 1,0 ccm Pferdeserum in die Blutbahn reagierten die Augen in den nächsten 9 Tagen nicht. Das bisher unbehandelte linke Auge erhielt nun 0,1 ccm Pferdeserum subskleral und zeigte nach 4¼ Stunden eine mittelgradige Conjunctivitis, schwache Corneatrübung, deutliches Lidoedem und Fibrinausscheidungen an der Iris und im Glaskörperraum. Die akuten Prozesse dauerten ungefähr eine Woche. Während dieser Zeit blieb das rechte Auge ohne Reaktion. 20 Tage nach der letzten subskleralen Behandlung wurden gegeben:

1. 0,1 ccm Neo-Antergan intravenös.
2. 1,0 ccm Pferdeserum intravenös gleichzeitig.
Nach 4 Stunden war an beiden Augen eine zunehmende Injektion der Gefäße von Cornea und Sklera festzustellen. Die Entzündungserscheinungen waren am linken Auge ausgeprägter und es entwickelte sich zunächst ein leichtes Irisoedem.
3. 0,5 ccm Neo-Antergan subcutan 4 Stunden später.
Die Intensität der Entzündung am linken Auge nahm weiter zu, das rechte Auge blieb wieder ohne akute Erscheinungen.
4. 1,0 ccm Antistin subcutan erstmals 69 Stunden nach der Erstinjektion, darauf 7 mal täglich je 1,0 ccm subcutan.

Die Entzündung des linken Auges nahm trotzdem ihren gewohnten Verlauf und die akuten Erscheinungen klangen erst nach 10 Tagen ab. Die intravenöse Kontrollinjektion von 1,0 ccm Pferdeserum erbrachte am linken Auge deutliche Entzündungserscheinungen in der Dauer von 6 Tagen, während das rechte Auge nur am Tage der Reinjektion eine flüchtige Rötung der Conjunctiva und der Sklera aufwies. Die Kontrollinjektion rief leichten Schockerscheinungen.

Nach der Vorbehandlung blieb das rechte Auge reaktionslos und erst die subsklurale Injektion des Pferdeserums am linken Auge wurde in der üblichen Weise beantwortet. Die nachher anlässlich der Reinjektion am linken Auge auftretenden Entzün-

dungserscheinungen konnten durch wiederholte Neo-Antergan- und Antistininjektionen nicht gehemmt werden.

Versuch 26.

Auf die erste subsklerale Injektion von 0,1 ccm Pferdeserum reagierte das rechte Auge nach 3½ Stunden mit einer leichten Gefäßinjektion an der Einstichstelle. Die fast 2 Wochen später erfolgte intravenöse Injektion von 1,0 ccm Pferdeserum blieb bei einer Beobachtungsdauer von weiteren 9 Tagen unbeantwortet. Auch die subsklerale Behandlung des linken Auges mit 0,1 ccm Pferdeserum ließ nur eine schwache Reaktion auftreten und wurde mit einem 5 Tage anhaltenden Lidoedem beantwortet. Das rechte Auge blieb reaktionslos. Bei beidseitig normalem Augenbefund wurde 20 Tage später gespritzt:

1. 0,1 ccm Neo-Antergan intravenös und gleichzeitig
2. 1,0 ccm Pferdeserum intravenös.
3. 0,5 ccm Neo-Antergan subcutan 2 Stunden später.

In diesem Zeitpunkt zeigte das linke Auge eine sehr leichte Conjunctivitis und episklerale Gefäßinjektion. Die einige Zeit später abschließende Kontrollinjektion von 1,0 ccm Pferdeserum vermochte keine entzündlichen Erscheinungen seitens der Augen auszulösen. Auf die Kontrollinjektion folgte ein leichter Schock.

Beide Augen reagierten sowohl vor, als auch nach der allgemeinen Sensibilisation auf die subsklerale Injektion von 0,1 ccm Pferdeserum mit nur schwachen Entzündungserscheinungen. Die Wirkung der zweimaligen subcutanen Applikation von Neo-Antergan ist schwer zu beurteilen, da die verabreichten Mengen gering waren. Das Fehlen jeglicher Entzündungsreaktion bei der intravenösen Kontrollinjektion stellte die Wirkung des Neo-Antergans weiterhin in Frage.

Versuch 27.

Auf die übliche subsklerale Sensibilisation mit 0,1 ccm Pferdeserum und die 15 Tage später folgende intravenöse Reinjektion von 1,0 ccm desselben Antigens fand an keinem Auge eine Reaktion statt. Eine wiederholte subsklerale Applikation von 0,1 ccm Pferdeserum am linken Auge, 22 Tage nach Versuchsbeginn und 9 Tage nach der intravenösen Injektion ließ nach 2¾ Stunden am behandelten Auge die üblichen Entzündungserscheinungen, Conjunctivitis, Keratitis und Iridocyclitis fibrinosa entstehen. Das rechte Auge blieb normal. 9 Tage nach der letzten subskleralen Injektion waren die entzündlichen Prozesse an den Augen verschwunden und es wurden verabreicht:

1. 0,1 ccm Neo-Antergan intravenös und gleichzeitig

2. 1,0 ccm Pferdeserum intravenös und
3. 0,5 ccm Neo-Antergan subcutan 1½ Stunden später.

Das linke Auge zeigte nur sehr leichte conjunctivale Gefäßinjektionen. Der Entzündungsprozeß, obwohl von sehr geringer Intensität, erstreckte sich über 3 Tage.

4. 1,0 ccm Antistin subcutan erstmals 66½ Stunden nach der Erstinjektion, darauf 8 mal täglich je 1,0 ccm subcutan.

Während der ganzen Zeit war eine entzündungshemmende Wirkung nicht festzustellen. 3 Tage nach der letzten Antistininjektion wurden 1,0 ccm Pferdeserum in die Blutbahn gegeben. Das linke Auge wies nach 2¼ Stunden leicht beginnende Entzündungserscheinungen auf, die sich zu einer leichten Conjunctivitis mit Lidschwellung entwickelten und insgesamt 9 Tage anhielten. Das rechte Auge zeigte im Anschluß an die Injektion eine leichte Rötung der Conjunctiva während 24 Stunden.

In diesem Versuch, Vorbehandlung und Reaktion wie in Versuch 25, hatte die kombinierte Antihistaminbehandlung von Neo-Antergan und Antistin keinen merkbaren, entzündungshemmenden Einfluß.

Versuch 28.

Die subsklerale Vorbehandlung des rechten Auges mit 0,1 ccm Pferdeserum bewirkte eine leichte Injektion der Einstichstelle während 2 Tagen. Nach der Injektion von 1,0 ccm des gleichen Antigens in die Blutbahn 14 Tage später war nach 4¼ Stunden eine leichte Conjunctivitis, beginnende periphere Corneatrübung und episklerale Gefäßinjektion am vorbehandelten Auge festzustellen. Der Entzündungsprozeß führte zu spärlichen Fibrinausscheidungen an der Iris und im Glaskörperraum. Die weitere Behandlung, 2 Wochen nach der intravenösen Reinjektion, bestand in der Gabe von:

1. 0,5 ccm Antistin intravenös.
2. 0,9 ccm Pferdeserum intravenös gleichzeitig.
3. 1,0 ccm Antistin subcutan 2½ Stunden später (leichter Schock).

Erst nach 4 Tagen war im Bulbus des rechten Auges eine zunehmende Fibrinausscheidung zu sehen, während das äußere Auge keine Reizerscheinungen feststellen ließ. Nach 7 Tagen durchspannte ein dichtes Maschenwerk aus Fibrinfäden den Glaskörperraum. 11 Tage später rief die intravenöse Kontrollinjektion von 1,0 ccm Pferdeserum nach 3 Stunden nur einer leichten Conjunctivitis mit episkleraler Gefäßinjektion. Das linke, unbehandelte Auge blieb während der ganzen Versuchsdauer normal.

Obschon nach der subskleralen Sensibilisation nur sehr leichte und streng lokale Reizerscheinungen an der Einstichstelle auftraten, reagierte das Auge auf die intravenöse Reinjektion

gut. 0,5 ccm Antistin zusammen mit 0,9 ccm Pferdeserum, sowie die 2½ Stunden später folgende subcutane Injektion von 1,0 ccm Antistin schien die Entzündungsprozesse, insbesondere des äußeren Auges, gehemmt zu haben, da es erst 4 Tage nach der Antigengabe zu Fibrinausscheidungen im Augeninnern kam, während die intravenöse Kontrollinjektion wieder eine leichte Conjunctivitis und episklerale Gefäßinjektion hervorrief.

Versuch 29.

Die Sensibilisation des rechten Auges erfolgte wie bei Versuch 28. Sie führte zu einer Conjunctivitis, Keratitis und Iridocyclitis. Die intravenöse Reinjektion des gleichen Antigens ließ denselben Symptomenkomplex wieder entstehen. Nicht ganz 1 Monat nach Versuchsbeginn erfolgte die Injektion von:

1. 0,5 ccm Antistin intravenös.
 2. 1,5 ccm Pferdeserum intravenös gleichzeitig.
- Das Kaninchen reagierte mit einem leichten Schock.
3. 1,0 ccm Antistin 2½ Stunden später subcutan.

Die Reizantwort des Auges bestand in einer sehr leichten, episkleralen Gefäßinjektion. Erst nach 3 Tagen setzte im Bulbus eine vermehrte Fibrinausscheidung ein. In Beantwortung der intravenösen Kontrollinjektion von 1,0 ccm Pferdeserum nach dem Abklingen der akuten Prozesse, entwickelte sich eine kurz dauernde, sehr leichte Conjunctivitis. Eine Woche später war das Fibrin im Bulbusinnern vollständig resorbiert.

Die nach subskleraler Sensibilisation sonst auftretenden Entzündungserscheinungen kamen deutlich verspätet zum Ausdruck, während die intravenöse Reinjektion die üblichen Erscheinungen auslöste. Eine Wirkung der Antistinbehandlung konnte nicht beobachtet werden.

Versuch 30.

In diesem Versuch führte die subsklerale Injektion von 0,1 ccm Pferdeserum nach 2¼ Stunden zu einer leichten Injektion der Einstichstelle mit leichtem Oedem der Conjunctiva, an das sich nach 3 Tagen leichte Fibrinausscheidungen im Bulbusinnern anschlossen. Die intravenöse Reinjektion von 1,0 ccm Pferdeserum ließ nach 2¼ Stunden die bekannten, akuten Entzündungserscheinungen des vorbehandelten Auges aufflackern. 1 Monat nach Versuchsbeginn wurde die Behandlung fortgesetzt mit Injektionen von:

1. 0,6 ccm Antistin intravenös
2. 1,0 ccm Pferdeserum intravenös gleichzeitig.

Das Kaninchen zeigte einen leichten Schock, von dem es sich aber schnell wieder erholte.

3. 1,0 ccm Antistin subcutan 2¼ Stunden später.

Nebst leichten Fibrinausscheidungen im Bulbusinnern waren keine akuten Reizerscheinungen festzustellen. 11 Tage später wurde abschließend 1,0 ccm Pferdeserum reinjiziert, worauf sich nach 2⅓ Stunden am vorbehandelten Auge eine sehr leichte Conjunctivitis und episklerale Injektion einstellte, die nach 5 Tagen abgeklungen war. Das unbehandelte Auge zeigte während der ganzen Versuchsdauer keine Veränderungen.

Die subsklerale und die darauf folgende intravenöse Injektion wurde mit deutlichen Entzündungserscheinungen beantwortet. Bei der zweiten intravenösen Injektion hemmte das Antistin die Entzündung und die dritte Kontrollinjektion zeigte die immer noch vorhandene Entzündungsbereitschaft des sensibilisierten Auges aufs neue.

Versuch 35.

Eine einmalige subsklerale und zeitlich getrennte zweimalige intravenöse Reinjektion der üblichen Antigendosen führte jedes Mal zu den schon bekannten entzündlichen Erscheinungen des behandelten Auges. 1 Monat nach der letzten Behandlung wurden injiziert:

1. 0,6 ccm Antistin intravenös.
2. 1,0 ccm Pferdeserum intravenös 5 Minuten später.
3. 1,5 ccm Antistin subcutan 1 Stunde nach der Erstinjektion.

5 Stunden nach der ersten Behandlung war eine leichte bis mittelgradige Gefäßinjektion von Conjunctiva und Sklera festzustellen. Später entwickelte sich eine mittelgradige Conjunctivitis und Iridocyclitis fibrinosa mit einer schwachen peripheren Corneatrübung. Die akuten Prozesse dauerten ungefähr 10 Tage.

Versuch 35 bestätigt die bisherigen Versuche, wonach fremdes Eiweiß subskleral und nachfolgend intravenös verabreicht eine anaphylaktische Iridocyclitis des sensibilisierten Auges hervorruft. Antistin vermochte das Auftreten von Entzündungserscheinungen am sensibilisierten Auge nicht zu verhindern.

Versuch 39.

Nach der subskleralen Injektion von 0,1 ccm Pferdeserum stellte sich zunächst eine leichte Rötung der Injektionsstelle ein, aus der sich im weiteren Entzündungsverlauf eine Conjunctivitis entwickelte. Zu diesen Erscheinungen gesellte sich später der Symptomenkomplex einer Iridocyclitis und Retinitis,

welch letztere bereits zu vollständiger Zerstörung der Netzhaut führte. Die intravenöse Reinjektion des gleichen Antigens ließ die Entzündungsprozesse des inneren Auges von neuem aufflackern und hinterließ eine totale Linsentrübung. Ungefähr 6 Monate nach Versuchsbeginn erfolgte die Gabe von:

1. 0,6 ccm Antistin intravenös.
2. 0,5 ccm Pferdeserum intravenös gleichzeitig.

Das Kaninchen zeigte noch während der Injektion einen leichten Schock und ungefähr 6 Stunden später eine leichte Conjunctivitis und episklerale Gefäßinjektion mit leichtem Lidoedem. Das unbehandelte Auge blieb stets normal.

Nach subskleraler Einbringung von fremdem Serum entwickelten sich deutliche, akute Entzündungserscheinungen, welche die Conjunctiva, die Cornea und die innere Augenhaut erfaßten. Diese Erscheinungen ließen sich am sensibilisierten Auge durch eine wiederholte Gabe desselben Antigens in die Blutbahn in gleicher Intensität bei etwas kürzerer Inkubationszeit wieder erzeugen. Die zugleich mit einer neuen Serumgabe durchgeführte Antistinbehandlung vermochte das Auftreten dieser Prozesse nicht zu verhindern. Es trat sogar ein schwerer Schock auf. Die wiederholt erzeugten Iridocyclitiden ließen am Auge bleibende Veränderungen mit einseitiger Erblindung zurück.

J. Zusammenfassung der Versuchsergebnisse

1. In vorliegender Arbeit wurde der Einfluß von Antistin — Ciba auf die experimentelle anaphylaktische Augenentzündung des Kaninchens studiert.
2. Die Versuche wurden an 39 gesunden, pigmentierten, über 3 Monate alten Kaninchen beiderlei Geschlechts durchgeführt.
3. Ein genügend starkes Trauma (Zerrung der skleralen Ansätze der dorsalen Augenmuskulatur) verursachte eine Conjunctivitis, die bei einer späteren, sensibilisierenden Antigengabe nicht mehr auftrat.
Am sensibilisierten Tier ließ sich durch das gleiche Trauma keine anaphylaktische Lokalreaktion erzeugen.
4. Isotonische Kochsalzlösung rief in 2 Versuchen bei subskleraler Applikation als Folge der mechanischen Gewebsschädigung eine leichte Lokalreaktion hervor, die bei späteren Antigengaben nicht mehr in Erscheinung trat.
5. Die subsklurale Injektion von Pepton-Witte ließ nach 14—16 Stunden in 2 Versuchen eine Conjunctivitis und in einem Versuch eine fibrinöse Iridocyclitis entstehen. In einem Versuch reagierte das Auge nicht.
Eine subsklurale Reinjektion von Pepton-Witte löste am sensibilisierten Auge bedeutend intensivere Entzündungserscheinungen aus, als dies eine intravenöse Reinjektion imstande war.
6. Zur Erzeugung der anaphylaktischen Augenentzündung wurde an 35 Kaninchen je ein Auge durch subsklurale Injektion von 0,1 ccm Pferdeserum sensibilisiert. An der hier-

auf auftretenden Reaktion ließen sich deutlich 2 Phasen unterscheiden. In der Mehrzahl der Versuche entwickelte sich zunächst nach 2—3 Stunden, in einem Fall erst nach 10 Tagen als Folge der traumatischen Schädigung an der Injektionsstelle eine Conjunctivitis und nach 2—5 Tagen ein primär-anaphylaktischer Entzündungsschub in Form einer Kerato-Conjunctivitis und Iridocyclitis fibrinosa. Die Inkubationszeit schwankte also stark.

7. Die Reinjektionen von 0,5—3,0 ccm des homologen Antigens erfolgten langsam intravenös, in vereinzelten Fällen subskleral oder subcutan. War die Sensibilisationsphase von entzündlichen Erscheinungen am Auge begleitet, wiederholten sich die Lokalerscheinungen als sekundär-anaphylaktische Entzündung selbst noch nach 6 Monaten auf die intravenöse Reinjektion des gleichen Antigens innerhalb 2—6, in der Regel innert 3 Stunden. Die Inkubationszeit war also sehr konstant.

Die akute Lokalreaktion des sensibilisierten Auges begann mit einer Conjunctivitis, entwickelte sich zu einer circulären Keratitis und endete in der Regel mit einer fibrinösen Iridocyclitis, wobei in vielen Fällen auch die Retina in den Entzündungsprozeß mit einbezogen wurde. Nach dem Abklingen der akuten, entzündlichen Erscheinungen blieben je nach deren Intensität und Dauer mehr oder weniger deutliche Läsionen des inneren Auges zurück. Bei mehrmaliger Wiederholung der anaphylaktischen Reaktion kam es selbst zu totalem Linsenstar und Bulbusatrophie. In einem Fall wurde die sekundär-anaphylaktische Reaktion 9 mal erzeugt.

8. In 10 Fällen wurden am sensibilisierten Tier im Anschluß an die intravenöse Reinjektion Schockerscheinungen beobachtet.
9. Die subsklerale Reinjektion des homologen Antigens am sensibilisierten Auge wurde bei einer sehr konstanten, durchschnittlichen Inkubationszeit von 3 Stunden stets mit einer sekundär-anaphylaktischen Entzündung beantwortet.
10. Nach subcutaner Reinjektion traten am sensibilisierten Auge nach einer längeren Inkubationszeit die erwarteten Entzündungsbilder ebenfalls auf.

11. Die intracutane Reinjektion des gleichen Antigens beantwortete das sensibilisierte Auge nicht. Dagegen entwickelte sich an der Injektionsstelle das Arthus-Phänomen.
12. Die Hauptversuche über die Wirkung von Antistin-Ciba bei der experimentellen, anaphylaktischen Augenentzündung des Kaninchens führten wir an 23 Versuchstieren durch. Die 5%ige Antistininlösung wurde in Dosen von 0,6—1,2 ccm vor der zweiten Reinjektion intravenös gegeben. Um die Wirkung zu verlängern und einer schnellen Ausscheidung aus dem Organismus vorzubeugen, verabreichten wir sie ferner in subcutanen Einzelgaben von 0,6—1,5 ccm innerhalb mehrerer Stunden. Die Gesamtmenge erreichte 0,6—3,2 ccm. Im einzelnen erfolgten die Antistiningaben:
 - a) Subcutan oder intravenös vor der zweiten intravenösen Reinjektion des Antigens.
 - b) Intravenös mit dieser zusammen.
 - c) Intravenös vor einer subskleralen Antigeninjektion.
 - d) Subcutan und intravenös zur Verlängerung der Antistininwirkung nach der Antigenreinjektion in verschiedenen Einzelgaben und Zeitabständen.
 - e) Subskleral einige Tage nach der intravenösen Sensibilisation.

In größeren Dosen injiziert rief das Antistin unter Excitation den Tod des Versuchstieres herbei.
13. Die subsklerale Antistininjektion am intravenös sensibilisierten Tier ließ der subskleralen Antigeninjektion analoge Entzündungserscheinungen entstehen.
14. Von den 23 Kaninchen zeigten 19 (Versuch 7, 9, 10, 11, 12, 13, 16, 17, 18, 19, 20, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 35, 39) nach der Antistinbehandlung keine Hemmung der entzündlichen Erscheinungen an den Augen. In Versuch 22 schien der Eintritt der Lokalreaktion um einige Stunden hinausgeschoben worden zu sein. Hemmung oder Sistierung der anaphylaktischen Augenentzündung scheint nur in den Versuchen 15, 28 und 30 eingetreten zu sein, d. h. in 13,04 % der Fälle. Es muß daraus geschlossen werden, daß es in den vorliegenden Versuchen nicht gelang, mit Antistin-Ciba einerseits die Sensibilisation zu beeinflussen und andererseits die experi-

mentell erzeugte anaphylaktische Augenentzündung beim Kaninchen zu hemmen oder zu unterdrücken.

15. In 2 Fällen (Versuch 25 und 27) wurde die Antihistaminbehandlung mit Neo-Antergan eingeleitet und während einer Woche täglich durch eine subcutane Antistininjektion fortgesetzt. In Versuch 26 wurde nur Neo-Antergan in der gewohnten Weise angewendet. Weitere Versuche mit Neo-Antergan wurden unterlassen, da schon in relativ kleinen Dosen toxische Nebenerscheinungen auftraten.
16. Auch Neo-Antergan konnte in 3 Versuchen den Eintritt, die Intensität und die Dauer der lokal-anaphylaktischen Reaktion nicht beeinflussen.

K. Schlussfolgerungen

Für die Wahl der Versuchsanordnung waren entsprechende Arbeiten von Manning (67), Seegal (89, 90, 91), v. Szily (93) und Foß (28) maßgebend. In ihren Versuchen injizierten die erwähnten Autoren das Antigen (artfremdes Eiweiß, teilweise abgebautes, artfremdes Eiweiß, Pep-ton-Witte, Streptococcenvaccine) entweder ins Gewebe des Auges (Cornea, Sklera) oder in das Bulbusinnere und brachten nach einer gewissen Inkubationszeit bei der Reinjektion dasselbe Antigen in die Blutbahn.

Die von uns durchgeführten Versuche zeigten in der gleichen Weise die von den bereits genannten Autoren beobachteten Phänomene, wonach das lokal sensibilisierte Auge eine spätere Reinjektion des homologen Antigens in die Blutbahn mit einer anaphylaktischen Entzündung beantwortete. Der einzige technische Unterschied gegenüber den Versuchen der zitierten Autoren bestand darin, daß wir die bisher nur von Manning (67) in 2 Versuchen beschriebene subsklerale Sensibilisation wählten.

Sowohl durch ein gewöhnliches Trauma (leichte Zerrung der skleralen Ansätze der dorsalen Augenmuskulatur), als auch durch die subsklerale Injektion von 0,9%iger Kochsalzlösung ließ sich eine kurzdauernde und leichte Lokalreaktion der Conjunctiva erzeugen, niemals aber entstand eine fibrinöse Iridocyclitis. Auch konnten wir ein erneutes Aufflackern der Prozesse bei später folgender Antigenezufuhr nicht beobachten. Eine unspezifische lokale Schädigung ohne gleichzeitige Allgemeinsensibilisation

(vergl. R i e h m 83) vermochte somit die Reaktionslage der betroffenen Zellen nicht umzustimmen. Diese Tatsache darf mit anderen Beobachtungen zusammen als Beweis für die Spezifität der Antigen-Antikörperreaktion herangezogen werden.

Die Beobachtung, wonach in den meisten Fällen schon einige Stunden nach der subskleralen Injektion des Pferdeserums eine leichte Conjunctivitis, oft auch schwere entzündliche Reaktionen des innern Auges auftraten, führten wir auf die traumatische Schädigung zurück. Diese Feststellung konnte v. Szily (93) nach intracornealer Applikation des gleichen Antigens nicht machen.

F o ß (28) konstatierte nach der Injektion verschiedener Antigene in den Glaskörperraum gesunder, albinotischer Kaninchen bis zum Auftreten entzündlicher Erscheinungen je nach den spezifischen Eigenschaften des Antigens eine Inkubationsperiode von 5—9 Tagen. Diese Reaktion stimmt mit dem von uns nach 2—5 Tagen beobachteten zweiten Entzündungsschub überein und ist als primäre anaphylaktische Entzündung zu betrachten. Sie trat in unseren Versuchen wesentlich früher auf als bei denjenigen von F o ß. Eine Erklärung des Unterschiedes im zeitlichen Auftreten der Reaktion zwischen den Versuchen von F o ß und den unsrigen mag vielleicht in den Vascularisationsverhältnissen und den dadurch gegebenen unterschiedlichen Stoffwechselvorgängen zu suchen sein. F o ß (28) bewies experimentell die sehr langsame Resorption von Antigenen aus dem Glaskörperraum und glaubt, daß es sich bei der Reaktion des Auges um eine durch das am Anfang resorbierte Antigen erzeugte Ueberempfindlichkeit mit nachfolgender Reaktion des später in Resorption begriffenen, gleichsam reinjizierten Antigens handelt. Der durch den traumatischen Entzündungsprozeß der Zellen einerseits bedingte Reiz und das diese Zellen umspülende Antigen andererseits haben möglicherweise in unseren Versuchen das Auftreten der anaphylaktischen Reaktion beschleunigt, indem das Antigen nicht erst aus einem Depot langsam in kleinen Mengen an den Reaktionsort gebracht zu werden brauchte.

Die subsklerale Sensibilisation wurde von 12,5 % der Tiere nur mit einer sehr leichten Reaktion beantwortet, während sie

von 15,4 % der Kaninchen reaktionslos ertragen wurde. Geradejektion nur schwach oder überhaupt nicht. Bei der Sensibilisation spielen offenbar nicht nur das Antigen und die Applikationsart eine Rolle, sondern vor allem auch die sogenannten prädisponierenden Faktoren, die in Konstitution und Disposition zusammengefaßt werden können.

Entgegen den Feststellungen von Vallery-Radot, Pasteur und Hugo (98) stellte sich heraus, daß lokal sensibilisierte Tiere eine Reinjektion auch noch nach 6 Monaten unverändert beantworteten. Der Zustand der lokalen Sensibilisation wurde demnach in der Zwischenzeit nicht verändert. Die Intensität der lokalen und der allgemeinen Sensibilisation schien auch durch mehrmals wiederholte Antigengaben nicht beeinflußt zu werden.

Nach subcutaner Reinjektion trat die sekundär-anaphylaktische Reaktion verzögert auf, eine Erscheinung, die auch Föb (28) beobachten konnte. Ferner konnten auch wir am bereits sensibilisierten Tier (vergl. Föb 28) nach subskleraler Antigeninjektion ein rasches Auftreten von entzündlichen Prozessen am Auge feststellen. Dabei fiel die sehr rasch und deutlich auftretende Reaktion der Conjunctiva auf.

Nach der intracutanen Reinjektion des Antigens trat die erwartete Entzündung am Auge nicht auf. Dagegen entwickelte sich als Ausdruck einer bei der Sensibilisation stattgefundenen Aenderung der Reaktionslage das Arthus-Phänomen. Das Antigen wurde anscheinend durch die cutane Reaktion vollständig gebunden, so daß dasselbe nicht in die Blutbahn gelangen konnte.

Die elektive Sensibilisation von Auge zu Auge wie sie von Riehm (82) beschrieben wurde, konnte von uns nicht beobachtet werden. Es mag dies einerseits mit der geringen Antigenmenge und andererseits mit der nur einmaligen Antigenapplikation bei der Sensibilisation zusammenhängen.

Obwohl eine maximale akute Sensibilisation der Kaninchen, wie sie durch die Grove-Serie (38) erreicht wird, nicht stattfand, reagierten 25 % der Versuchstiere auf die intravenöse Reinjektion mit allgemeinen Schockerscheinungen. Während in Versuch 13 das Kaninchen unter den typischen Erscheinungen eines

schweren anaphylaktischen Schockes starb, schlief in Versuch 21 das Tier, das sich während der intravenösen Antigengabe in einer leichten Aethernarkose befand, symptomlos ein. Ob in diesem Fall die Narkose die Schocksymptome verhinderte, oder aber die durch eine parasitäre Gastroenteritis herabgesetzte Widerstandskraft den Tod herbeiführte, kann mit Sicherheit nicht gesagt werden. Auffallend ist, daß die Allgemeinreaktion bei der intravenösen Kontrollinjektion nur dann auftrat, wenn das Antigen ohne Antihistaminkörper gegeben wurde. Diese Erscheinung mag vielleicht in der von Dale (zit. nach Abderhalden 3) vertretenen und noch zu erörternden Ansicht ihre Erklärung finden.

Ueber die Wirkung des Antistins ist zu sagen, daß sie wahrscheinlich die Entstehung oder das Freiwerden von Histamin hemmt. Eine beschleunigte Zerstörung des Histamins ist unwahrscheinlich. Staub (zit. nach Ammann 8) ist der Ansicht, daß beim Vorhandensein eines Antihistaminkums das Histamin weder von außen an die Zelle heran, noch vom Innern der Zelle nach außen gelangen kann. Clark (zit. nach Ammann 8) sieht den Antihistamin-Histamin-Mechanismus in einer Verdrängung des Letzteren. Bucher (16) nimmt auf Grund seiner Versuche an, daß für den Antagonismus Histamin-Pyribenzamin die Vorstellung von einer echten Verdrängung vom gleichen Receptor wohl abzulehnen sei, eine Ansicht, die in ähnlichem Sinn auch für das Antistin Geltung haben dürfte. Nach Meier und Bucher (70) werden an der Zelle durch das Antihistaminikum gewisse Rezeptoren für das Histamin in der Weise verändert, daß es die gewohnten Reaktionen nicht mehr in Gang zu bringen vermag. Die Antihistaminkörper verhindern letzten Endes das lokale Wirksamwerden des Histamins an der Zelle; die Histaminwirkung ist nämlich nicht zentral bedingt, sondern spielt sich peripher ab.

Das Zentralproblem der Histaminwirkung scheint im Wesen des Entzündungsgeschehens selbst zu liegen. Nach der derzeitigen Entzündungsforschung geht der Entzündung eine bestimmte Zell- und Gewebsschädigung voraus. So dürfte bei der anaphylaktischen Reaktion der Entzündungsmechanismus folgendermaßen ablaufen: Vermag die allergisierte Mesenchymzelle bei Belastung mit Anaphylaktogen eine genügende Menge Antiana-

phylaktogen freizugeben, so kommt es zur humoralen Bindung und dem Abbau des Anaphylaktogens. Demzufolge kommt es zu keiner Zell- und Gewebsschädigung und damit treten auch keine entzündlichen Erscheinungen auf. Ist aber das Angebot von Anaphylaktogen zu groß, oder vermag die Zelle nicht mehr genügend Antikörper abzustößen, wird der Zeitpunkt bald erreicht, in welchem das Anaphylaktogen infolge seiner spezifischen Affinität an die sessilen zellständigen Antikörper herantreten kann und gebunden wird. Dies bedeutet ein Eindringen des Anaphylaktogens in die Zelle, für die dieser Fremdstoff eine Schädigung bedeutet. Bei diesen Vorgängen werden meist in überstürztem Maß eine Reihe von Stoffen frei, die dann erst die Gesamtheit der Entzündungsvorgänge in wechselseitiger Kausalität bewirken. Am bekanntesten sind das Histamin und die H-Substanzen, sowie das Acetylcholin. In den letzten Jahren konnte in exakten, experimentellen Arbeiten von Menkin (zit. nach Kment 53, Frei 31) der Beweis für das Vorhandensein einer weiteren Reihe höchst wichtiger chemischer Stoffe im Entzündungsgeschehen erbracht werden. Es sind dies vor allem das Leukotaxin, das für die Zunahme der Kapillarpermeabilität und Leukozytenemigration im Entzündungsherd verantwortlich ist, ferner das Nekrosin, eine zellschädigende Substanz, das Pyrexin als fiebelerzeugender Entzündungsstoff und Faktoren für die Blutleukozytose und Blutleukopenie, die in Zusammenwirkung das Blutbild bei der vorliegenden Entzündung bestimmen. Einige dieser Stoffe konnten chemisch erkannt und kristallisiert werden.

Wenn auch das Antistin, Versuche von Meier und Bucher (70) scheinen dies zu beweisen, die Wirkung des Histamins spezifisch zu hemmen vermag, sind die negativen Versuchsergebnisse der vorliegenden Arbeit keineswegs als Gegenbeweis aufzufassen. Der von den genannten Autoren am isolierten Darm, an der isoliert durchströmten Hinterextremität und an der Atmung des intakten Tieres belegte Histaminantagonismus kann nicht ohne weiteres auch auf eine lokal-anaphylaktische Entzündung übertragen werden.

Die Ursache für das Ausbleiben der entzündungshemmenden Wirkung in den meisten unserer Fälle kann auch dadurch bedingt sein, daß es nicht möglich war, das Antihistaminikum auf

dem Wege der Blutbahn in genügender Menge an den Entstehungsort des Histamins und der H-Substanzen zu bringen, um sie dort zu beeinflussen.

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle haben wir intravenös zwischen 0,025 und 0,03 gr und subcutan 0,05 gr Antistin wiederholt gegeben, sodaß nach der Tabelle auf Seite 50 die dosis letalis media bereits erreicht war und eine Erhöhung der Menge nicht zu verantworten gewesen wäre.

Ein weiterer Gesichtspunkt scheint uns sehr wichtig zu sein. Dale (zit. nach Abderhalden 3) unterscheidet zwischen einem „intrinsic“ und einem „extrinsic“ Histamin, wenn einerseits das Histamin in jenen Zellen eine Reaktion hervorruft, in denen es unter dem Einfluß der Antigen-Antikörperreaktion frei wird, andererseits dagegen das freigewordene Histamin auf Zellen einwirkt, die von seinem Entstehungsort mehr oder weniger weit entfernt sind. Ein Antihistaminkörper kann aber nur gegen das „extrinsic“ Histamin wirksam sein, also auf die Reaktionen an jenen Zellen, aus denen das Histamin frei wird, keinen Einfluß haben. Darin kann eine weitere Erklärung liegen, daß einerseits in unseren Versuchen bei der intravenösen Reinjektion ohne Antihistaminikum Allgemeinsymptome auftraten, die bei der gleichzeitigen Injektion von Antigen und Antistin nicht beobachtet wurden, und daß andererseits die Lokalreaktion nicht beeinflußt werden konnte. Diese Tatsachen bestätigen die Ansicht von Dale.

Schließlich dürfen wir nicht außer acht lassen, daß wahrscheinlich bei der anaphylaktischen Entzündung nicht nur das Histamin, sondern eine ganze Reihe von Substanzen den Reaktionsverlauf bestimmen, der einmal angeregt, schicksalsmäßig alle Phasen durchläuft.

Von den bereits erwähnten Substanzen, die bei der anaphylaktischen Entzündung in den Reaktionsverlauf einzugreifen scheinen, verdient das Acetylcholin eine kurze, nähere Betrachtung. Nach Payot (78) hemmt das Antistin schon in geringen, Antergan in etwas höheren Konzentrationen, die Acetylcholin-spaltung. Wenn daher mit dem Antistin auch ein Histaminantagonismus erreicht werden kann, wird andererseits gerade eine Stei-

gerung der Acetylcholinwirkung durch Behinderung der Cholinesterase-Wirkung zustande kommen.

Die allein dominierende Rolle des Histamins und der H-Substanzen im Entzündungsgeschehen kann wohl nicht unbedingt aufrecht erhalten werden. Hierin liegt wahrscheinlich auch das zeitweise Versagen der Antihistaminika bei gewissen Entzündungen. Wir dürfen mit Recht annehmen, daß die verschiedensten Entzündungsformen und der Entzündungsverlauf weitgehend vom jeweiligen quantitativen, qualitativen, örtlichen und zeitlichen Verhältnis der bisher bekannten „Entzündungswirkstoffe“ abhängt.

Aus den Untersuchungen über die experimentelle, anaphylaktische Augenentzündung beim Kaninchen und deren Beeinflussung durch Antistin-Ciba geht somit, besonders im Hinblick auf die neuen Erkenntnisse der Entzündungsforschung hervor, daß bei lokalen anaphylaktischen oder allergischen Reaktionen die Behandlungserfolge unsicher sind.

Es ist mir ein aufrichtiges Bedürfnis, Herrn Prof. Dr. K. Ammann, Direktor des Veterinär-chirurgischen Institutes für die Zuweisung des Themas, sowie für die stets unermüdliche Hilfsbereitschaft bei der Bearbeitung desselben meinen herzlichsten Dank auszusprechen. Der Leitung der chemischen Fabrik der Ciba A.-G. in Basel bin ich für die Ueberlassung der benötigten Medikamente zu großem Dank verpflichtet. Mein Dank gilt ferner all denen, die mich bei der Ausführung der Arbeit unterstützten.

L. Literaturverzeichnis

1. Abderhalden, E.: Abbau und Aufbau der Eiweißkörper im tierischen Organismus.
Z.phys.Chem. **44**, 17, 1905.
2. Derselbe: Hydrolyse des kristallisierten Serumalbumins aus Pferdeblut.
Z.phys.Chem. **37**, 495, 1903.
3. Abderhalden, R.: Grundriß der Allergie.
Verlag Schwabe, Basel 1950.
4. Ackermann, D. und W. Wasmuth: Zur Kenntnis des Histamins und seiner Beziehung zum anaphylaktischen Schock.
Z.phys.Chem. **260**, 162, 1939.
5. Albus, G.: Ueber die Aktivität der Histaminase und der Cholinesterase beim latenten Allergiker.
Klin.Wschr. **18**, 858, 1939.
6. Alexander, J.: Some intracellular aspects of life and disease.
Protoplasma **14**, 296, 1931
7. Ambrus, J.: Wirkung von Antihistaminen auf nicht histaminartige Schocksubstanzen und Freiwerden derselben durch Histamin.
Diss.Univ. Zürich 1949.
8. Ammann, K.: Histamin und Antihistaminika in der Tiermedizin.
Schw.Arch.f.Tierheilk. **91**, 691, 1949.
— Versuchprotokolle der Versuche 1—4, 1947.
9. Auer, J. M. D.: Local autoinoculation of the sensitized Organism with foreign protein as a cause of abnormal reactions.
10. Augustinus, R.: L'anaphylaxie et l'histamine en Pathologie vétérinaire.
Essai d'un Antihistaminique de Synthèse chez le cheval.
Diss.Ecole. nat.vét. de Lyon 1945.
11. Beck, M.: Ueber die Wirkung des Antergans auf gelenkte Allergien.
Diss.med. Bern 1946.

12. Berger, W. und K. Hansen: Allergie.
2. Aufl. Leipzig 1943.
13. Berger, W. und F. J. Lang: Ein histopathologischer Beitrag zur Histamin-hypothese der allergischen Reaktion.
Z.Hyg. **113**, 206, 1931.
14. Blix, G., A. Tiselius and H. Svensen: Lipids and polysaccharides in electro-phoretically separated blood serum proteins.
J.biol.Chem. **137**, 485, 1941.
15. Brack, W.: Ueber die Bedeutung der sogenannten synthetischen Antihista-minika in der Dermatologie. I. Mitt.
Schw.med.Wschr. **76**, 316, 1946.
16. Bucher, K.: Zum Wirkungsmechanismus der Antihistaminika. II. Mitt.
Helv.physiol. et pharmacol.Acta. **7**, 315, 1949.
17. De Burgh, D. J., S. Peat and H. Schild: Release of histamine-like sub-stance from lungs of guinea-pigs during anaphylactic shock.
Quart.J.Exp.Physiol. **25**, 33, 1935.
18. Coca, A. F.: Hypersensitiveness: Anaphylaxis and Allergy.
J.immunol. **5**, 363, 1920.
19. Cohn, E. J.: Blood proteins and their therapeutic value.
Science **101**, 51, 1945.
20. Dainow, J.: Allergie et Vitamines.
Brucelles méd. **27**, 2617, 1947.
21. Dale, H. H. and P. Hartley: Anaphylaxis to the separated proteins of horse-serum.
Bioch.J. **10**, 408, 1916.
22. Doerr, R.: Allergie und Anaphylaxie.
Handb.d.path.Mikroorganismen **1**, 759, 1929.
23. Derselbe: Antikörper I.
Verlag Springer, Wien 1947.
24. Doerr, R. und W. Berger: Ueber die Doppelimmunisierung mit Euglobulin und Albumin (dargestellt aus demselben Blutserum).
Klin.Wschr. **1**, 949, 1922.
25. Dragstedt, C. A. and F. B. Mead: The role of the histamine in canine ana-phylactic shock.
J. of Pharmacol. and exper.Therap. **57**, 419, 1936.
26. Dungern, E.: Die Antikörper.
Jena 1903.
27. Farmer, L.: The influence of narcotics on anaphylactic shock.
J. of immunol. **32**, 195, 1937.
28. Foß, B.: Experimental anaphylactic iridocyclitis.
Ejnar Munksgaard-Copenhagen 1949.

29. Fox, J. P.: The localisation and concentration of blood-borne antibodies and colloidal dye in areas of inflammation of various ages.
J. of immunol. **31**, 293, 1936.
30. Frei, W.: Allgemeine Pathologie.
3. Aufl. Verlag R. Schoetz, Berlin 1944.
31. Derselbe: Zur Pathologie der Misch- und Sekundärinfektionen.
Schw.Arch.f.Tierheilk. **91**, 143, 1949.
32. Derselbe: Vegetatives Nervensystem und Tierkrankheiten.
Schw.Arch.f.Neurologie und Psychiatrie **55**, 129, 1945.
33. Derselbe: Anaphylaxie und Allergie mit besonderer Berücksichtigung der Tuberkulinreaktion.
Vortrag, Zürich 1943.
34. Derselbe: Die Rolle der Gefäßwand bei der Infektionsabwehr.
Schw.Arch.f.Tierheilk. **87**, 341, 1945.
35. Derselbe: Immunität.
Vortrag, Zürich 1941.
36. Gärtner, St.: Ueber den Einfluß des anaphylaktischen Schockes auf die Schwere der bakteriellen Infektion.
Z.Hyg. **113**, 738, 1932.
37. Gell, P. G. H., C. R. Harington and R. P. Rivers: The antigenic function of simple chemical compounds: Production of precipitine in rabbits
Brit.J.exp.Path. **27**, 267, 1946.
38. Grove, E. F.: Anaphylaxiestudien an Kaninchen.
Z.Hyg. **113**, 735, 1932.
39. Haendel, M. und J. Malet: Anaphylaxiestudien; Peptonschock und reticulo-endotheliales System.
Z.exp.med. **71**, 683, 1930.
40. Hagan, W. A.: The infectious diseases of domestic animals with special reference to etiology, diagnosis and biological therapy.
Jthaca, N. Y. 1948.
41. Hartley, P.: The determination of the composition of the different proteins of ox and horse serum by method of van Slyke.
Bioch.J. **8**, 541, 1914.
42. Haurowitz, F.: Quantitative Untersuchungen über Antigen, Antikörper und Komplement.
Schw.med.Wschr. **24**, 264, 1943.
43. Haurowitz, F. und F. Breinl: Quantitative Untersuchungen der Verteilung eines arsenhaltigen Antigens im Organismus.
Z.phys.Chem. **205**, 259, 1932.
44. Hewitt, L. F.: Separation of serum albumin into two fractions. I.
Bioch.J. **30**, 2229, 1936.

45. Derselbe: Separation of serum albumin into two fractions. II.
Bioch.J. **31**, 360, 1937.
46. Hooker, S. B. and W. C. Boyd: A quantitativ aspect of hypothetical incorporation of injected antigen in resulting antibody.
J. of immunol. **21**, 113, 1931.
47. Dieselben: Human hypersensitiveness to different proteins of horse serum.
J. of immunol. **8**, 469, 1923.
48. Junghans, E.: Weitere Untersuchungen über die hyperergische Carditis und Arteriitis, insbesondere die Aortitis.
Beitr.z.pathol.Anat u.allg.Patholog. **92**, 467, 1934.
49. Kabat, E. A.: Molecular weight of antibodies.
J.exp.med. **69**, 103 1939.
50. Kallos, P.: Fortschritte der Allergielehre.
Verlag S. Karger, Basel 1939.
51. Kekwik, R. A., P. G. H. Gell and M. E. Yuil: Observations on cristallizable albumin fraction of horse serum with appendix on serological properties of albumin fractions.
Bioch.J. **32**, 552, 1938.
52. Klinge, ?: In Allergie von Berger und Hansen.
2. Aufl. Leipzig 1943.
53. Kment, A.: Pathologische Physiologie der Entzündung.
Habil.Schr. Zürich-Wien 1949.
54. Knepper, R.: Ueber die Lokalisierung der experimentellen allergischen Hyperergie.
Virch.Arch. **296**, 364, 1936.
55. Kritschewski, J. L. und K. A. Friede: Ueber die zelluläre Natur des anaphylaktischen Schockes bei der Anaphylaxie mit Erythrocyten.
Z.f.Immun.Forsch. u. exp.Therap. **54**, 303, 1928.
56. Dieselben: Ueber die zelluläre Natur des anaphylaktischen Schockes.
Z.f.Immun.Forsch. u. exp.Therap. **50**, 489, 1927.
57. Krusius, F.: Ueber Empfindlichkeitsmerkmale vom Auge aus.
Arch.f.Augenheilk. **67**, 6, 1910.
58. Kümmel, R.: Experimentelles zur sympathischen Ophthalmie.
Graefe's Arch.f.Augenheilk. **79**, 528, 1911.
59. Landsteiner, K. and J. van der Scheer: On cross reactions of immun sera to azoproteins.
J exp.med. **63**, 325, 1936.
60. Dieselben: On the specifity of agglutinins and precipitins.
Exper.M.Balt. **40**, 91, 1924.
61. Landsteiner, K. M. D.: Ueber heterogenetisches Antigen und Hapten.
XV. Mitt. über Antigene.
Bioch.Z. **119**, 294, 1921.

62. Derselbe: On the specifity of serological reactions.
R.W.Edit.Haward University Press 1945.
63. Lehner, E. und E. Rajka: In Allergie von Berger und Hansen.
2. Aufl. Leipzig 1943.
64. Leya, A.: Contribution à l'étude des antihistaminiques: Applications de l'Antergan en Immunologie.
Rev.thérapeutique I, 1946.
65. Lombard, Ch.: Des chocs en Pathologie.
Les cahiers de méd.vét. **13**, 89, 1943.
66. Lumière, A. et Molespine: Protections contre les chocs anaphylctoides au moyen de l'hyposulfite de magnésium.
Compt.rend.Acad.d.Sc. **187**, 736, 1928.
67. Manninger, R.: Untersuchungen über die Aetiologie der Mondblindheit.
II. Mitt. Nach gemeinschaftlichen Versuchen mit Prof. Dr. M. Berrar.
Arch.f.wissensch. und prakt.Tierheilk. **64**, 114, 1930.
68. Marrack, J. R.: Immunochemistry.
Ann.Rev.Bioch. **11**, 629, 1942.
69. Masugi, M. und Y. Sato: Ueber die allergische Gewebsreaktion der Niere.
Zugleich ein experimenteller Beitrag zur Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis und der Periarteriitis nodosa.
Virch.Arch. **293**, 615, 1934.
70. Meier, R. und K. Bucher: Pharmakologie des 2-(-phenyl-N-benzyl-amino-methyl)-imidazolins (Antistin).
Schw.med.Wschr. **76**, 294, 1946.
71. Meyer, A.: Unspezifische Allergie.
Klin.Wschr. **14**, 4, 1935.
72. Moro, E. und W. Keller: Ueber die Parallergie.
Klin.Wschr. **14**, 1, 1935.
73. Mudd, S.: Hypothetical mechanism of antibody formation.
J.immunol. **23**, 423, 1932.
74. Niederehe, H.: Ueber die Allergie und ihre Bedeutung für die Streptokokenerkrankungen des Pferdes.
Tierärztl. Umsch. **2**, 154, 1947.
75. Nikolaeff, N. M. und L. L. Goldberg: Pathomorphologie der Anaphylaxie.
Z.exp.med. **73**, 464, 1930.
76. Obermayer, Fr. und E. P. Pick: Ueber die chemischen Grundlagen der Arteigenschaften der Eiweißkörper.
Wien.klin.Wschr. **1**, 327, 1906.
77. Ojers, G., C. A. Holmes and C. A. Dragstedt: Relation of liver histamine to anaphylactic shock in dogs.
J. of Pharmak. and exper.Therap. **73**, 33, 1941.

78. Payot, P.: Ueber die Hemmung der enzymatischen Acetylcholinspaltung durch Antihistaminika und Anaesthetika.
Schw.med.Wschr. **76**, 1159, 1946.
79. Derselbe: Ueber die Beeinflussung der Histaminchemosis des Kaninchens durch Anaesthetika.
Ophthalmologica, **112**, 25, 1946.
80. Pillemer, L. E., E. Ecker, J. L. Oncley and E. J. Cohn: Preparation and physiochemical characterization of serum protein components of complement.
J.exp.med. **74**, 297, 1941.
81. Pompe, R.: Ueber die Wirkung des Histamins auf den Blutdruck und die Körpertemperatur.
Diss. Wien 1940.
82. Riehm, W.: Allergieforschung und Auge. Einige Grundprinzipien der Allergielehre.
Med.klin. **30**, 1317, 1934.
83. Derselbe: Weitere Mitteilungen über elektive Sensibilisierung.
Arch.Augenheilk. **105**, 82, 1931.
84. Rosenthal, S. R. und M. L. Braun: Thymoxyethyldiethylamin as antagonist of histamin and of anaphylactic reactions.
J. of immunol. **38**, 259, 1940.
85. Rößle, R.: Die nosologische Stellung des Rheumatismus.
Klin.Wschr. **15**, 809 1936.
86. Salomonsen, C. J. et Th. Madsen: Sur la reproduction de la substance antitoxique.
Ann.Inst.Pasteur, Paris **12**, 763, 1898.
87. Scholer, H.: Vergleichende Untersuchungen über die lokale Anaphylaxie verschiedener Organe.
Diss med. Basel 1933.
88. Schoenheimer, R., S. Ratner, D. Rittenberg and M. Heidelberger: Interaction of antibody protein with dietary nitrogen in actively immunized animals.
J.biol.Chem. **144**, 545, 1942.
89. Seegal, D. and B. Seegal: Local organ hypersensitiveness. III. Further observations on its experimental production in rabbit eye.
J.exp.med. **54**, 249, 1931.
90. Dieselben: Local organ hypersensitiveness. IV. Inflammation produced in actively sensitized rabbit eye by the introduction of homologous antigen into gastrointestinal tract.
J.exp.med **54**, 265, 1931.
91. Dieselben: Local organ hypersensitiveness. Indirect method for its reproduction in rabbit eye.
J. of immunol. **25**, 221, 1933.

92. Stünzi, H.: Die Periarteriitis nodosa des Schweines.
Schw.Arch.f.Tierheilk. **91**, 367, 1949.
93. v. Szily, A.: Ueber die Bedeutung der Anaphylaxie in der Augenheilkunde.
Verlag F. Enke. Stuttgart 1913.
94. Tiselius, A. and E. A. Kabat: Electrophoretic study of immune sera and purified antibody preparations.
J.exp.med. **69**, 119, 1939.
95. Urbach, E. und Gottlieb: Allergy.
Grune and Stratton, New-York 1946.
96. Urbach, E. und S. Wolfram: Allergisierung und Desallergisierung. Tierexperimentelle Grundlagen der antiallergischen Therapie.
Klin.Wschr. **14**, 1417, 1935.
97. Vallery-Radot, Pasteur, G. Mauric et A. Hugo: Date d'apparition de l'état anaphylactique chez le lapin sensibilisé.
Compt.rend.Soc. de biol. **116**, 511, 1934.
98. Dieselben: Durée de l'état anaphylactique chez le lapin sensibilisé.
Compt.rend.Soc. de biol. **116**, 416, 1934.
99. Vollenweider, H.: Ueber Azofarbstoffe der Naphtalinreihe und über Poly-aethylenimine.
Diss. E.T.H. Zürich 1945.
100. Vaubel, E.: Die Eiweißüberempfindlichkeit (Gewebshyperergie) des Bindegewebes; Experimentelle Untersuchungen zur Erzeugung des rheumatischen Gewebsschadens im Herzen und in den Gelenken.
Beitr.z.path.Anat. und z.allg.Path. **89**, 374, 1932.
101. Wollmann, E. et M. Bardach: Recherches sur la présence d'anatigène dans les antiserums par l'épreuve du choc anaphylactique.
Compt.rend.Soc.de biol. **118**, 1425, 1935.

Curriculum vitae

Am 9. April 1920 wurde ich in meiner Heimatgemeinde Davos geboren. Dasselbst besuchte ich 6 Jahre die Primar- und 2 Jahre die Sekundarschule, worauf ich in das Gymnasium der evang. Lehranstalt in Schiers eintrat, die ich im Frühling 1941 mit dem eidg. Maturitätszeugnis verließ.

Im gleichen Frühjahr immatrikulierte ich mich an der veterinär-medizinischen Fakultät der Universität Zürich und beendigte mein Studium nach einem längeren, durch den Aktivdienst bedingten Unterbruch im Jahre 1947 mit dem Staatsexamen.

Während und nach dem Studium ergänzte ich meine berufliche Ausbildung durch Stellvertretungen bei praktizierenden Tierärzten. Noch während der Aspirantenschule wurde ich im Mai 1948 als Versicherungstierarzt der Landschaft, und im Herbst 1949 als Schlachthofverwalter der Gemeinde Davos gewählt.

Korrigenda

Auf Seite 88, nach der ersten Zeile im obersten Abschnitt ist irrtümlicherweise eine Druckzeile ausgefallen. Der Satz sollte dort richtigerweise lauten:

„Gerade diese Versuchtiere reagierten dann auf die intravenöse Reinjektion nur schwach oder überhaupt nicht. Bei der Sensibilisation spielen . . .“

